Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. med. W. Schmid

Abteilung für angewandte und klinische Pharmakologie
Leiter: Professor Dr. med. M. Siess

Untersuchungen über die Bedeutung des Substrates für Sauerstoffverbrauch und Nutzeffekt isolierter Meerschweinchenherzvorhöfe vor und nach Leistungssteigerung durch g-Strophanthin und Adrenalin

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität Marburg

vorgelegt von

Egbert Schare

aus Heessen b. Hamm/Westf.

Marburg 1968

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. med. W. Schmid

Abteilung für angewandte und klinische Pharmakologie
Leiter: Professor Dr. med. M. Siess

Untersuchungen über die Bedeutung des Substrates für Sauerstoffverbrauch und Nutzeffekt isolierter Meerschweinchenherzvorhöfe vor und nach Leistungssteigerung durch g-Strophanthin und Adrenalin

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität Marburg

vorgelegt von

Egbert Schare

aus Heessen b. Hamm/Westf.

Marburg 1968

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 25. 6. 1968

Gedruckt mit der Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. R. Siegert
Referent: Prof. Dr. med. M. Siess
Correferent: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. Heuser

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
I.) Einleitung	1
II.) Methodik	
A.) Prinzip	3
B.) Versuchsmaterial	
1.) Tiere - Tierpräparation	3
2.) Nährlösung	4
3.) Verwendete Substanzen	4
C.) Die Oxygenatorkammer	
1.) Ansaugstutzen	4
2.) Rückflußstutzen	4
3.) Zugabe von Substanzen	5
4.) Der Gasdurchfluß	5
D.) Die Muskelkammer	6
E.) Übertragung der Herzkontraktionen über den Weg - aufnehmer auf den Mehrkanalschreiber	
1.) Eichung der Blattfeder	7
2.) Der induktive Wegaufnehmer	8
3.) Das Spitzenwertmeßgerät	9
4.) Das Ratemeter zur Frequenzbestimmung	9
5.) Eichung der Blattfeder und des Weggebers in Verbindung mit dem Mehrkanalschreiber	9
6.) Berechnung der Leistung des Herzvorhofes	12
F.) Die Sauerstoffelektrode	
1.) Theoretische Grundlagen der Sauerstoffdruckmessung	13
2.) Der polarographische Messkreis	14
3.) Eichungen	14
a) Bestimmungen des O_2-Gehaltes der Mischgase	14
b) Eichung der Elektrode	15
4.) Vorbereitung, Bau und Pflege der Elektrode	16
5.) Einwirkungen auf die Messung von O_2-Spannungen im rezirkulierenden System	18
a) Das Einsetzen der Elektrode	18
b) Einbringen des Vorhofes in die Muskelkammer	19
c) Das Pumpenminutenvolumen	19
d) Einfluß des Magnetrührers in der Muskelkammer	20
e) Zugabe von Substanzen	21
f) Änderung des O_2-Druckes in der Nährlösung nach Entfernen des Herzvorhofes	22

Seite

6.) Die Berechnung des Sauerstoffverbrauches 23
a) Berechnung und Bestimmung des Sauerstoff - partaldruckes der Eichgase nach Anreicherung mit Wasserdampf in der Waschflasche 24
b) Berechnung der Sauerstoffkonzentration in der Nährlösung nach Sättigung unter $pO_{2(red.)}$ 24
c) Umrechnung in µMol Sauerstoff pro ml Tyrodelösung 24
d) Berechnung des Sauerstoffverbrauches des Herzvorhofes pro Stunde 25
7.) Der Nutzeffekt 27
III.) Versuchsergebnisse
A.) Der Einfluß des Substrates auf die Leistung und den Sauerstoffverbrauch 27
1.) Sauerstoffverbrauch und Leistung in substrat - freier Tyrodenährlösung 27
2.) Zusatz von Glucose 28
3.) Zusatz von Na-Hexanoat 28
B.) Die Wirkung von Strophanthin auf Leistung und Sauerstoffverbrauch in Abhängigkeit vom Substrat 29
1.) Die Wirkung von Strophanthin in substrat - freier Nährlösung 29
2.) Die Wirkung von Strophanthin in glucose - haltiger Nährlösung 30
3.) Die Wirkung von Strophanthin in hexanoat - haltiger Nährlösung 30
4.) Vergleich von Leistungssteigerung und Sauerstoffverbrauch nach Strophanthin unter verschiedenen Substraten 31
C.) Die Wirkung von Adrenalin auf Leistung und Sauer - stoffverbrauch in Abhängigkeit vom Substrat 32
1.) Die Wirkung von Adrenalin in substratfreier Tyrodenährlösung und nachfolgendem Zusatz von Glucose 32
2.) Die Wirkung von Adrenalin in glucosehaltiger Nährlösung 33
3.) Die Wirkung von Adrenalin unter Hexanoat 33

Seite

4.) Vergleich von Leistungssteigerung und Sauerstoffverbrauch nach Adrenalin unter verschiedenen Substraten 33

IV.) Diskussion 34

V.) Zusammenfassung 41

VI.) Literaturverzeichnis 43

I.) Einleitung:

Nach den Untersuchungen von BING (1956, 1965) ist das wichtigste Substrat für den Energiestoffwechsel des Herzens nicht die Glucose, sondern das physiologische Gemisch freier Fettsäuren im Serum. Zwei Drittel des Sauerstoffverbrauches dienen deren Verbrennung, während nur ein Drittel Glucose und ihre Metaboliten umsetzen. Während der Glucosespiegel mit 5 mM im Serum relativ konstant gehalten wird, schwankt die Konzentration freier Fettsäuren erheblich. Diese wird von den verschiedensten Faktoren wie Hunger, Nahrungsaufnahme, Zusammensetzung der Nahrung, Katecholaminausschüttung, Ruhe und Arbeit und Hormonen (z. B. Thyroxin) beeinflußt.

Die Frage, warum die im Serum gegenüber Fettsäuren in wesentlich höherer Konzentration vorhandene Glucose in erheblich geringerem Umfange vom Herzmuskel zur Verbrennung herangezogen wird, konnte in früheren Untersuchungen (SIESS, M., 1968/1, 2, 3; MÜLLER, K., 1965; PETER, U., 1967; GLOMME, H., 1968) durch die Beeinflussung der Decarboxylierungsgeschwindigkeit ^{14}C-markierter Glucose am Beispiel der kurzkettigen Fettsäure Na-Hexanoat (Na-Capronat) weitgehend geklärt werden: Die Decarboxylierungsgeschwindigkeit von ^{14}C-Glucose und ^{14}C-Capronat steigt entsprechend einer Michaelis-Menten - Kinetik mit der Außenkonzentration der Substrate an, wobei die maximale Umsatzrate für beide Substrate gleich ist, während die Michaelis - Konstanten für Glucose mit 10 mM und für Hexanoat mit 0,4 mM beträchtlich differieren. Die Fettsäure dringt daher im Unterschied zur Glucose wesentlich leichter und offensichtlich auf andere Weise in die Muskelzelle ein. Dort wird sie unter kompetitiver Hemmung des Glucosestoffwechsels bevorzugt verbrannt (SIESS, M. 1968/1,2,3). Dies konnte auch nach Steigerung der Leistung durch Strophanthin und Adrenalin beobachtet werden.

Über den Substratverbrauch des menschlichen Herzens liegen aus dem Arbeitskreis von REINDELL und KEUL neuere Untersuchungen vor (KEUL et al., 1964; KEUL et al., 1965/1, 2; KEUL et al., 1966). Danach zeigt sich deutlich eine Zunahme der Fettsäureextraktion mit zunehmender Konzentration im Plasma. Als höchste Konzentrationen wurden in dieser Arbeit 3,2 µ Val/ml Plasma gefunden.

Die Steigerung der Extraktion erfolgt dabei in Form einer Parabel und erreicht bei 2 µVal/ml ein Maximum (KEUL, DOLL et al., 1965/1, 2). Dies entspricht der Kinetik über den Umsatz von Hexanoat am Herzvorhof (SIESS, 1968/2, 3). Unter Belastung findet beim Menschen eine Verschiebung der Verbrennungsanteile von den Fettsäuren zur Milchsäure statt.

In der vorliegenden Arbeit sollte geklärt werden, ob die gefundene Kinetik nur auf einer Verschiebung der Verbrennungsanteile von den intrazellulären Substratspeichern zu den exogenen Substraten beruht oder ob eine Änderung des Sauerstoffverbrauchs und des Nutzeffektes dabei stattfindet. Dies erscheint insofern von Bedeutung, da ein eventueller Sauerstoffmehrverbrauch durch einen plötzlich ansteigenden Fettsäurespiegel in seiner Auswirkung auf den Nutzeffekt des Herzens im Organismus eine pathophysiologische Bedeutung haben könnte. Vereinzelt liegen Befunde vor, die einen größeren Sauerstoffverbrauch des Herzens unter erhöhtem Fettsäurespiegel möglich erscheinen lassen (CHALLONER und STEINBERG, 1964; WILLEBRANDS und VAN DER VEEN, 1967).

Das methodisch schwierige Problem, unter den gleichen Bedingungen wie bei der Bestimmung der Decarboxylierungsgeschwindigkeit ^{14}C-markierter Substrate den Sauerstoffverbrauch isolierter, spontanschlagender Herzvorhöfe gleichzeitig mit der Leistung quantitativ zu erfassen, wurde in einer vorausgehenden Arbeit von GEISSLER (1967) eingehend dargestellt. In den vorliegenden Untersuchungen wurden Leistung und Sauerstoffverbrauch schlagender sowie stillgestellter Herzvorhöfe in substratfreier Tyrodenährlösung und nach Zusatz von Glucose und Capronsäure (Na-Hexanoat) geprüft. Die Beeinflussung des Nutzeffektes wurde am normal arbeitenden Herzvorhof und nach Leistungssteigerung durch Strophanthin und Adrenalin unter verschiedenen Stoffwechselbedingungen geprüft.

II.) Methodik:

A.) Prinzip: (Abb. 1, 2, 3)

Aus einer Oxygenatorkammer wird die mit 95,75 Vol. % O_2 und 4,25 Vol. % CO_2 gesättigte Tyrodenährlösung mittels einer Stempelpumpe kontinuierlich in eine Muskelkammer gepumpt, in der sich der Herzvorhof eines Meerschweinchens befindet. Dieser ist mit der linken Vorhofspitze an einer Plexiglas - halterung und mit der rechten an einer Serfine befestigt, von der über einen Faden und zwei auf Mikrokugellagern gelagerten Rollen die Herzkontraktionen nach außen auf einen Wegaufneh - mer und von diesem auf einen Mehrkanalschreiber übertragen werden. Die O_2-verarmte Tyrodenährlösung fließt durch hydro - statischen Druck in die Oxygenatorkammer zurück und wird hier wieder mit dem obengenannten Gasgemisch aufgesättigt.

Das 7,5 ml Tyrodenährlösung enthaltende System ist damit halb geschlossen und rezirkulierend. Eine Sauerstoffelektrode, die in diesen Kreis unmittelbar zwischen Muskelkammer und Oxygenatorkammer eingeschaltet ist, mißt die Änderungen des Sauerstoffdruckes in der Tyrodenährlösung.

B.) Versuchsmaterial:

1.) Tiere - Tierpräparation:

Zur Untersuchung gelangten 72 Herzvorhöfe vorwiegend männlicher Meerschweinchen mit einem Lebendgewicht von 250 bis 300 g. Frühere Beobachtungen konnten bestätigt werden, daß die Herzvorhöfe von Tieren, welche zusätzlich zum Trocken - futter (Atromin S) Grünfutter und Karotten erhielten, besonders kräftige Kontraktionsamplituden zeigten.

Die Tiere wurden durch Nackenschlag getötet, auf ein Präparationsbrett gespannt und nach Medianschnitt und Ab - präparation des Felles Bauchhöhle und Thorax eröffnet. Nach Abtrennung der Lungen und Gefäße, sowie der Ventrikel in Nähe der Vorhof-Kammergrenze, wurde das verbliebende Vorhof - gewebe unter Vermeidung der Berührung des Sinusknotens aus dem Thorax gelöst und in Petrischalen - gefüllt mit Tyrode - nährlösung - alles nicht zum Vorhof gehörende Gewebe abgetra - gen.

2.) Nährlösung:

Als Nährlösung wurde Tyrode folgender Zusammensetzung verwendet (alle Substanzen "Merck" p. a.):

NaCl	0,8	%
KCl	0,02	%
$CaCl_2$	0,02	%
$MgCl_2$	0,01	%
$NaHCO_3$	0,1	%
NaH_2PO_4	0,005	%

3.) Verwendete Substanzen:

Adrenalin (Suprarenin$^{(R)}$) "Hoechst"
g-Strophanthin (reinst, krist.) "Merck"
Glucose D (+) "Merck"
Capronsäure
(Äquivalente Mengen NaOH "Merck" + Capronsäure "Riedel de Haen", durch Alkohol (DAB 6) als Salz ausgefällt = Natrium-Capronat (Na-Hexanoat), dieses in Alkohol und Wasser umkristallisiert und getrocknet. Bei gaschromatographischer Prüfung ergab sich ein Reinheitsgrad von 99,17 %).

C.) Die Oxygenatorkammer: (Abb. 2)

Die Oxygenatorkammer entsprach bis auf folgende Ände - rungen der von GEISSLER (1967) beschriebenen:

1) Der Ansaugstutzen zur Stempelpumpe wurde erweitert und U-förmig gestaltet. Gasblasen konnten nunmehr diese Stelle nicht mehr passieren und somit nicht angesaugt werden.

2) Der Rückflußstutzen, der die O_2-verarmte Nährlösung wieder zur Aufsättigung in die Oxygenatorkammer zurückleiten sollte, führte jetzt waagrecht in die Oxygenatorkammer. Geissler ließ ihn schräg nach unten einmünden. Das hatte zum Nachteil, daß bei Schaum- und Blasenbildung in der Oxygenatorkammer - vornehmlich bei Zugabe von Hexanoat - der Rückfluß der Tyrodelösung durch aufsteigende Bläschen gestört wurde.

Ferner wurde an den Eintritt des Rückflußstutzens in die

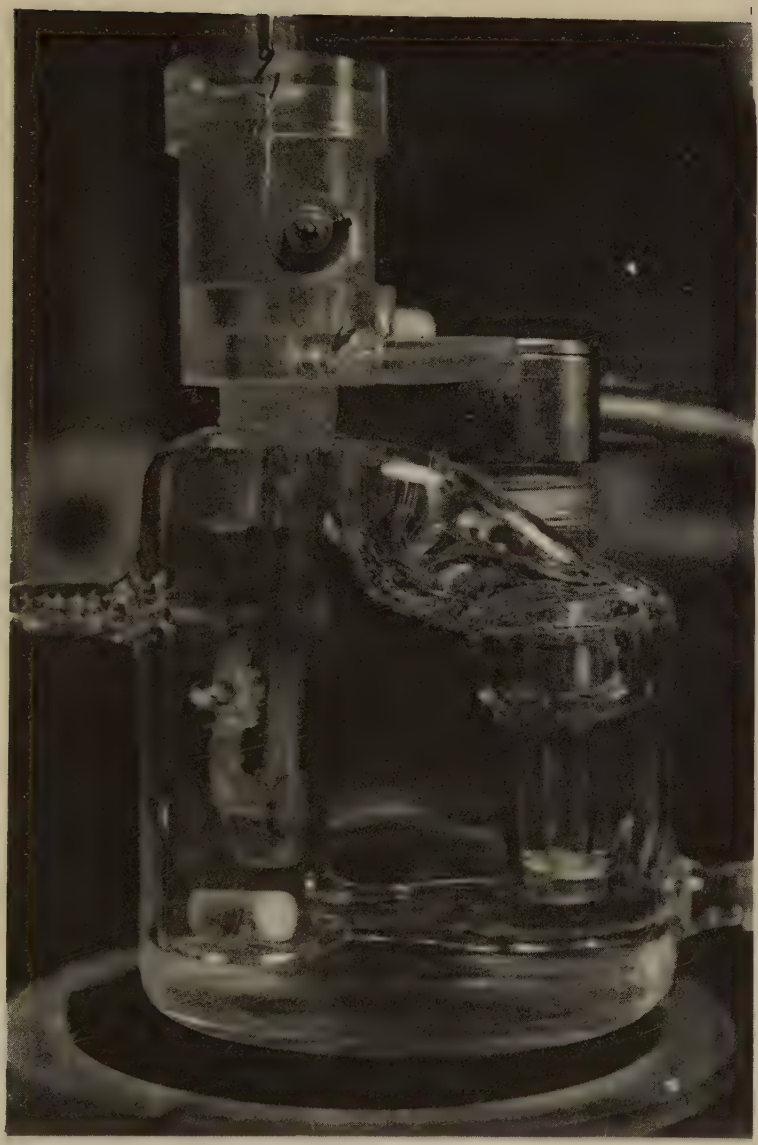


Abb. 1 : Muskelkammer

links Zuführstutzen für oxygenierte Tyrodelösung, in der Kammer Plexiglashalterung und eingespannter Muskel, darunter Rührkern mit Rührmotor, nach rechts Abfluß zur Elektrode und Oxygenatorkammer, Zu- und Abfluß für Wassermantel hinten (nicht sichtbar).

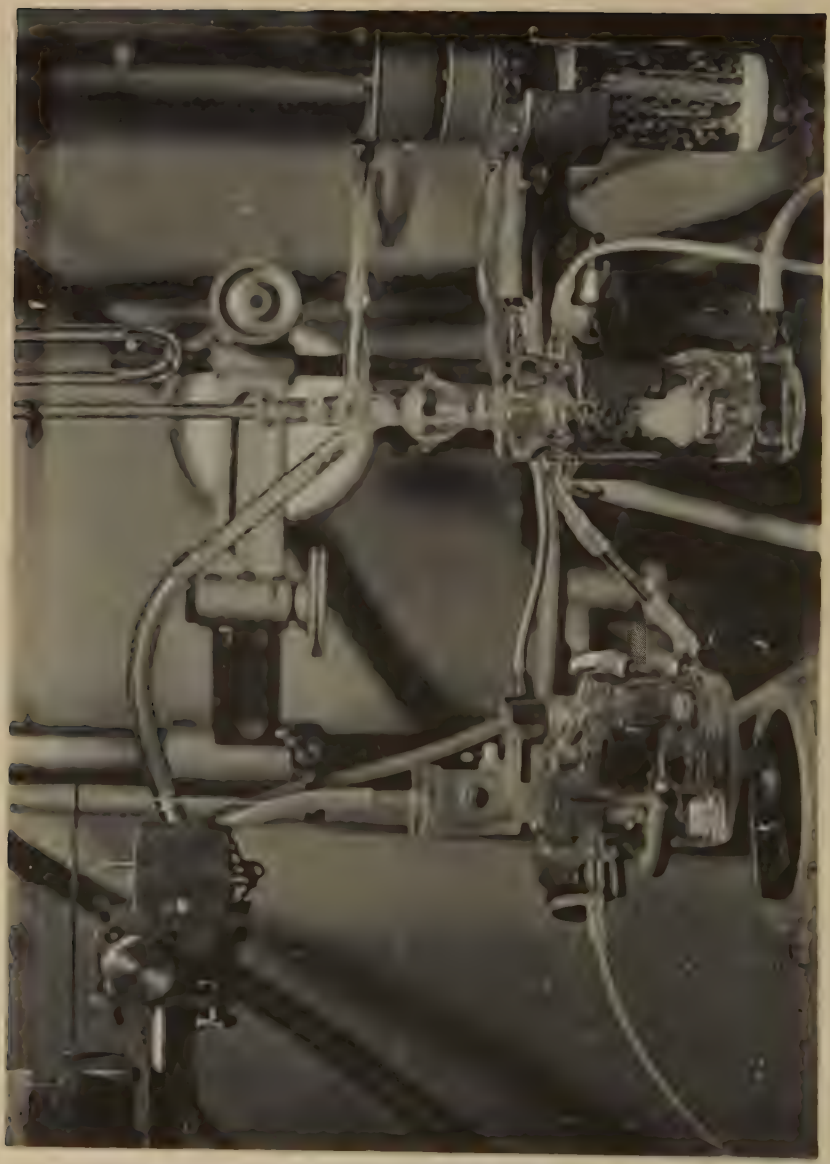


Abb. 2 : Versuchsanordnung
links Muskelkammer mit Weggeber, rechts Oxygenatorkammer mit Waschflasche
(Erläuterung s. Text)

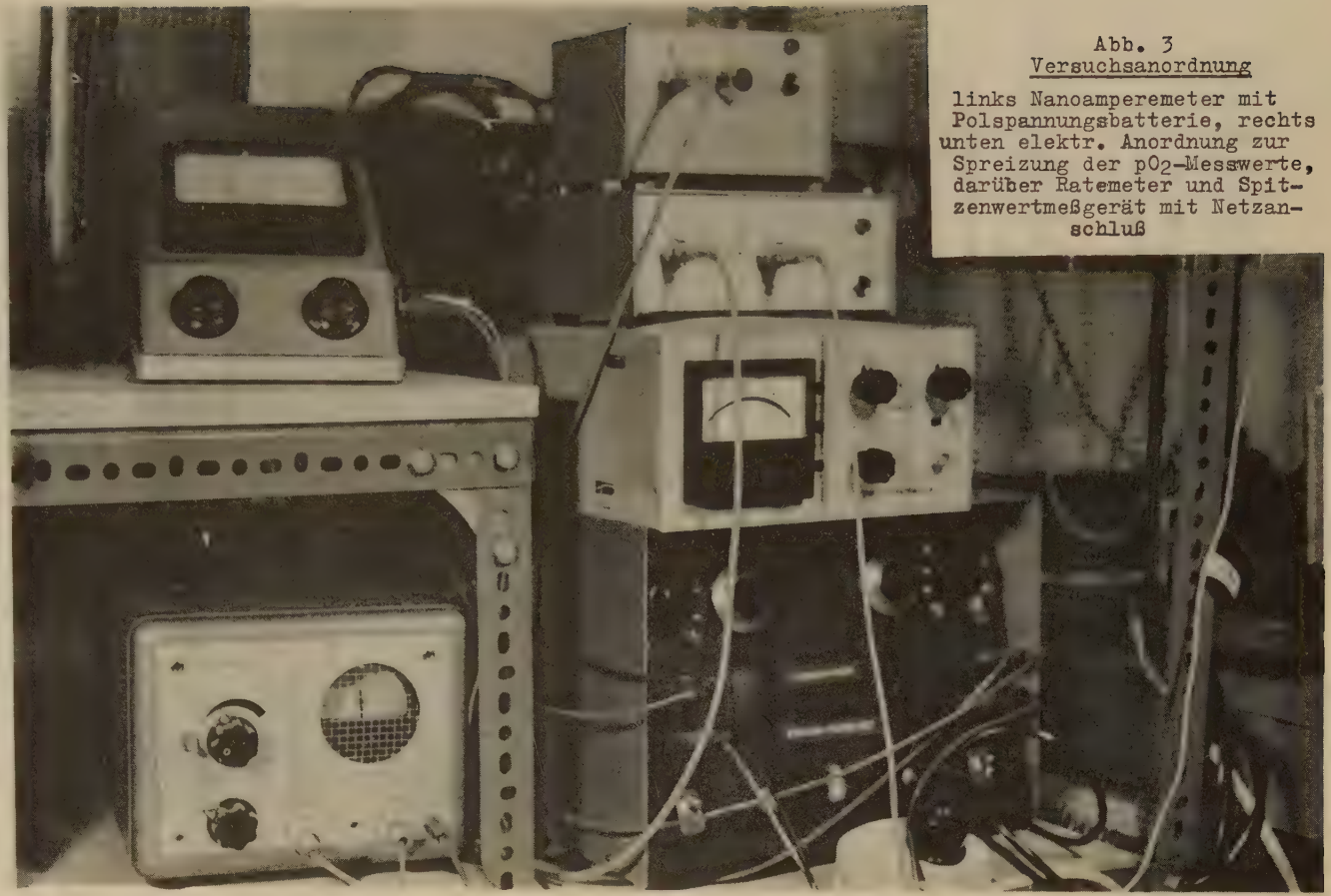


Abb. 3
Versuchsanordnung

links Nanoamperemeter mit Polspannungsbatterie, rechts unten elektr. Anordnung zur Spreizung der pO_2-Messwerte, darüber Ratemeter und Spitzenwertmeßgerät mit Netzanschluß

Oxygenatorkammer ein Fädchen gebracht. Dies führte zu einem gleichmäßigen Abfluß der Nährlösung.

3) Die Öffnung für die Zugabe von Substanzen wurde in das der Oxygenatorkammer aufsitzende T-Stück verlegt.

4) Der Gasdurchfluß: (Abb. 2)

Das aus der Gasflasche strömende Gasgemisch (95,75 Vol. % O_2 + 4,25 Vol. % CO_2) wurde durch ein Präzisionsmanometer der Firma Dräger (Typ Nr. D 14400) auf einen Druck von 0,25 kp/cm^2 gemindert und anschließend durch einen Mikrogasdurchflußregler (Flowmeter) der Firma Krohne geleitet. Dieses Flowmeter zeigte unter den gegebenen Widerstandsbedingungen in unserem System einen Flow von 40 ml/min = 80 SKT an. Da unseren Beobachtungen zufolge schon bei einem Flow von 30 ml/min eine optimale Sättigung der Nährlösung mit dem Gasgemisch eintrat, zeigten kleine Schwankungen des Flows beim Leerversuch keine meßbaren Änderungen des Sauerstoffdruckes. Die Elektrode zeigte dann die optimale Sauerstoffspannung für dieses Gasgemisch ohne Drift an, d. h. sie "lief gerade". Die Sicherheitsreserve von 10 ml/min garantierte ebenso während des Versuches eine schnelle Aufsättigung der O_2-verarmten Tyrodenährlösung. Zwischen Flowmeter und Oxygenatorkammer wurde eine mit Aqua dest. gefüllte Waschflasche geschaltet, sodaß Mengen- und Konzentrationsänderungen der Nährlösung vermieden wurden. Nach Durchtritt durch die Oxygenatorkammer wurde das Gas durch einen Abgang des T-Stückes - in den zweiten wurde ein Mikroschlauch für die Zugabe von Substanzen eingeführt - zur Muskelkammer geleitet. Abweichend von GEISSLER (1967) wurde das Gasgemisch nicht im Hauptstrom über die Muskelkammer geleitet, sondern im Nebenschluß. Lediglich beim Einbringen und Entfernen des Herzvorhofes in die bzw. aus der Muskelkammer wurde das Gasgemisch im Hauptstrom der Muskelkammer zugeführt und dadurch der eindringende Luftstickstoff schnellstens verdrängt. Frühere Versuche zeigten nämlich, daß nach Einbringen des Herzvorhofes in die Muskelkammer, sofern das Gas nicht über diese geleitet wurde, der Sauerstoffverbrauch des Herzvorhofs anfangs erheblich

größer schien, was aber durch das Eindringen des Luft - stickstoffs zu erklären war. Die Elektrode stellte sich jetzt schneller auf den durch den O_2-Verbrauch des Herz - vorhofes bedingten tatsächlichen niederen O_2-Druck ein.

D.) Die Muskelkammer: (Abb. 1)

Die Muskelkammer bestand wie die Oxygenatorkammer voll - ständig aus Glas. Sie enthielt die Kammer für den Herzmuskel, den Einsteckschliff für die Elektrode und die Anschlüsse für Zufuhr und Abfluß der Tyrodenährlösung. Die eigentliche Muskelkammer faßte 4 ml Nährlösung.

Die anfangs aufgetretenen Schwierigkeiten bezüglich Zugabe von Substanzen, Konstanthaltung der Temperatur auf 30° C, Durchfluß der Nährlösung unter der Elektrode, Druck - ausgleich zwischen Oxygenator- und Muskelkammer, sowie das Einbringen und Entfernen des Herzmuskels machten es erfor - derlich, daß GEISSLER (1967) mit zwei Elektroden arbeiten mußte (Ein- und Ausgangselektrode). Dabei benutzte er die Eingangselektrode, die sich vor der Muskelkammer befand, als Indikator für Störungen, die das ganze System und somit auch die Ausgangselektrode betrafen.

Artefakte obengenannter Ursache konnte er wohl an der Eingangselektrode, nicht aber direkt an der Ausgangselektrode erkennen. Geissler eliminierte dadurch scheinbare Änderungen im Sauerstoffverbrauch des Herzvorhofes, die durch Artefakte bedingt waren.

Inzwischen konnten alle Fehlerquellen soweit beseitigt werden, daß die Eingangselektrode eingespart werden konnte.

In unserer Muskelkammer liegen jetzt das Zuleitungsrohr, die Kammer für den Herzmuskel, der Einsteckschliff für die Elektrode und das Ableitungsrohr in Reihe. Alle Teile, ebenso die Oxygenatorkammer mit ihren Anschlüssen, sind von einem Wassermantel umgeben, der durch einen Ultrathermostaten auf 30° C gehalten wird.

Die oxygenierte Tyrodenährlösung wird mittels einer Stempelpumpe (Heidolph Elektro KG, Kelheim, Getriebetype RZG, stufenlos regelbar) über einen Silikonschlauch und Mikro -

schläuche aus Polyäthylen aus der Oxygenatorkammer abgesaugt und blasenfrei von oben in die Muskelkammer eingepumpt. Da die Nährlösung nach Passieren der Sauerstoffelektrode durch hydrostatischen Druck in die Oxygenatorkammer abfließt, stellt sich in der Muskelkammer der Flüssigkeitsspiegel in einer von der Höhe der Oxygenatorkammer abhängigen Höhe ein. Die Höhe des Spiegels kann durch Heben oder Senken der Oxygenatorkammer mittels Mikrometerschraube variiert werden.

Auf dem Boden der Muskelkammer liegt ein Magnetrührkern, der durch einen unter der Muskelkammer befindlichen, stufenlos regelbaren Magnetrührer in Rotation gesetzt werden kann.

Wie bei MÜLLER (1965), PETER (1967), GEISSLER (1967) und GLOMME (1968) beschrieben, wird der Herzvorhof - an einer Plexyglashalterung befestigt - von oben in die Muskelkammer eingeführt.

E.) Übertragung der Herzkontraktionen über den Wegaufnehmer auf den Mehrkanalschreiber:

Die Herzvorhöfe werden an den Herzohrspitzen so befestigt, daß jeweils der linke Vorhof in einer Plexiglashalterung starr fixiert und der rechte in einer Serfine eingeklemmt wird. Wie in den Versuchen von MÜLLER (1965), PETER (1967) und GLOMME (1968) werden über Fäden, Rollen und Mikrokugellager die Herzaktionen nach außen auf eine Blattfeder von 8 cm Länge übertragen, die mit dem induktiven Wegaufnehmer gekoppelt ist. Zur Registrierung wird der 5 - Kanal - Schreiber "Multi-pen" (Rikadenki, Japan; Lizenzfirma Hellige, Freiburg) verwendet.

1.) Eichung der Blattfeder: (Tab. 1)

Zur Berechnung der Arbeit des Herzvorhofes war eine genaue Aufnahme der Korrelation Spannung-Weg notwendig. Da die Wegstrecken, die der Herzmuskel bei den Kontraktionen beschreibt, relativ klein sind, wurden die Auslenkungen der Feder bei der Belastung mit verschiedenen Gewichten mit Hilfe eines Projektors vergrößert (Vergrößerung: 1 cm ≙ 28,3 cm).

TABELLE 1: AUSLENKUNG DER BLATTFEDER

Gemessene Auslenkung der Feder - 28,3fache Vergrößerung in cm bei verschiedener Federlänge

Achsenabstand (Federlänge)	5 cm		6 cm		7 cm		8 cm		9 cm	
	Vergrößerte Federausschläge (mm)									
Belastung	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
0,5 g	5,0	5,0	9,5	9,5	13,7	13,7	22,5	22,5	35,0	35,0
1,0 g	5,0	10,0	10,0	19,5	13,5	27,2	22,5	44,0	34,5	69,5
1,5 g	5,0	15,0	9,0	28,5	12,5	40,7	22,5	66,5	34,5	104,0
2,0 g	5,0	20,0	10,0	38,5	13,5	54,2	21,5	88,0	34,0	138,0
2,5 g	5,0	25,0	9,0	47,5	13,5	67,7	22,0	110,0	34,5	172,5
3,0 g	5,0	30,0	9,0	56,5	13,5	81,2	21,0	131,0	34,0	206,5
	Tatsächlicher Federausschlag (mm)									
$\bar{y}$ (bei 1 g)	0,35		0,66		0,95		1,54		2,34	

a = gemessene Auslenkung bei 0,5 g Belastungszuwachs

b = Gesamtauslenkung vom Nullpunkt

$\bar{y}$ = tatsächliche Auslenkung bei 1 g Belastung und versch. Federlängen

Die Auslenkungen der Feder wurden von 0,5 - 3,0 g in Abständen von jeweils 0,5 g gemessen. Dabei zeigte sich in dem gemessenen Bereich eine klare lineare Beziehung zwischen Auslenkung und Spannung der Feder (Tab. 1).

Unter Berücksichtigung der Vergrößerung durch den Projektor von 1,0 cm auf 28,3 cm läßt sich aus den Werten der Tabelle 1 die tatsächliche Federauslenkung für die einzelnen Federlängen berechnen (Tab. 1).

Nach einer Nacheichung ergab in unseren Versuchen eine Belastung der Feder mit 1,0 g bei einer Federlänge von 8,0 cm einen tatsächlichen Federausschlag von 1,70 mm. Dieser Wert liegt den späteren Berechnungen zugrunde.

2.) Der induktive Wegaufnehmer: (Abb. 4, 5)

Während früher über Dehnungsmeßstreifen und Dehnungsmeßbrücke die Auslenkung der Feder bei der Kontraktion des Herzens gemessen wurde, benutzten wir in unseren Versuchen einen induktiven Wegaufnehmer (FA. G. L. Collins Corp., Long Beach, Calif.).

Das Prinzip des Wegaufnehmers besteht darin, daß ein reibungslos verschiebbarer Magnetkern die elektromagnetische Koppelung zwischen drei als Transformatoren geschalteten Spulen verändert (Abb. 4).

Der eingebaute Oszillator speist die Primärwicklung. Die induzierten Wechselspannungen in den beiden Sekundärspulen werden getrennt gleichgerichtet. Die Ausgangsspannungen werden mit umgekehrten Vorzeichen addiert, sodaß in der Mittellage des Kernes, wenn in beiden Spulen eine gleichgroße Spannung induziert wird, die Ausgangsspannung Null entsteht (Abb. 5).

Unter den fünf verschiedenen Ausführungen für Wege von $\pm$ 1 mm bis $\pm$ 20 mm von der Nullage aus, wählten wir den mit $\pm$ 2,5 mm Weg aus. Der Hersteller garantiert innerhalb eines von der Größe der Spulenanordnung abhängigen Bereiches (Nennmeßbereich) eine Abweichung der Ausgangsspannung von der Linearität von 1 %. Laut dem Weggeber beigefügten Protokoll war die Abweichung von der Linearität erheblich kleiner

Mechanischer Aufbau eines Wegaufnehmers

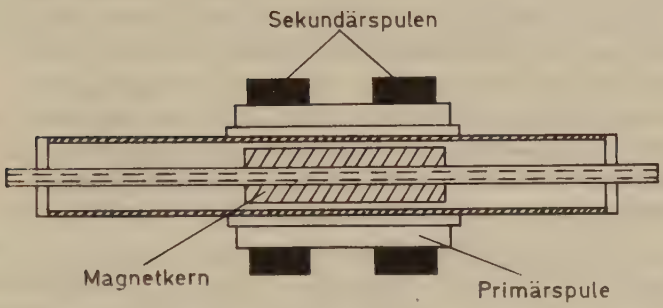


Abb. 4

Elektrischer Aufbau eines Wegaufnehmers

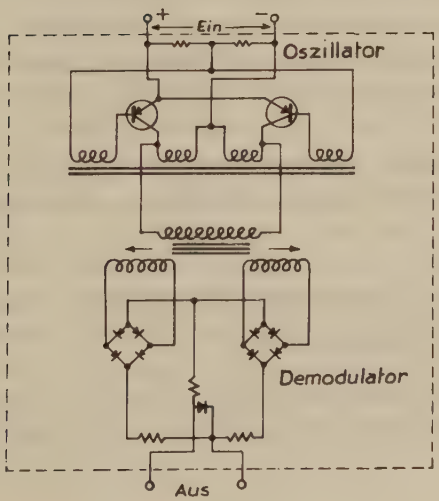


Abb. 5

Die Voraussetzung für eine exakte Arbeits- und Leistungs - berechnung war damit gegeben.

3.) Das Spitzenwertmeßgerät: (Abb. 3)

Noch bei GEISSLER (1967) wurden die Herzaktionen direkt auf den Schreiber übertragen. Um bei der hohen Frequenz der Herzvorhöfe genaue Meßwerte zu erzielen, war das Schreiber - system (Servomotor) des 5-Kanal-Schreibers nicht geeignet. Herr Dipl. Ing. Dr. M ü l l e r, Leiter des Zentralen Labo - ratoriums für Elektronik der Philipps-Universität Marburg entwickelte dankenswerterweise ein Zusatzgerät, mit dem wir die Spitzenwerte, Diastole und Systole, getrennt auf zwei Kanälen des Schreibers als Linien registrieren konnten.

Zum Prinzip des Spitzenwertmeßgerätes sei gesagt, daß die Extremwerte der wegproportionalen Spannungen getrennt zur Aufladung von Kondensatoren benutzt werden (Integration). Der sich so ergebende zeitliche Mittelwert wird mit dem Schreiber registriert.

4.) Das Ratemeter zur Frequenzbestimmung: (Abb. 3)

Das von uns verwendete Ratemeter (Ratemeter PW 4242, Firma Philips) war hinter den Weggeber geschaltet. Es führte die Impulse über 10 - 60 sec integriert dem Direktschreiber zu.

Das Ratemeter zeigte eine erhebliche Störbarkeit durch Extrasystolen und Schwingungen. Die Einstellzeit nach Extra - systolen war stark verzögert. Ferner nahm es kleinere Impulse (bei kleiner Amplitude) nicht mehr auf.

In den meisten abgebildeten Versuchen ist daher die mit der Stoppuhr fortlaufend gemessene Frequenz nachträglich eingezeichnet.

5.) Eichung der Blattfeder und des Weggebers in Verbindung mit dem Mehrkanalschreiber: (Abb. 2, 6)

Wie oben erwähnt, wählten wir eine Blattfederlänge von 8 cm. Der tatsächliche Ausschlag der Feder bei 1,0 g Belastung betrug 1,70 mm.

Um genaue Werte für die Arbeitsberechnung zu erhalten, mußte gefordert werden, daß der Magnetkern reibungslos im Spulengehäuse zu bewegen war. Dies wurde erreicht, indem vor jedem Versuch mittels einer Libelle das Spulengehäuse justiert wurde. Der Magnetkern wurde nun so eingehängt, daß er im Spulengehäuse frei schwebte und nach allen Seiten gleichviel Spiel hatte. Ein grobes Maß für die Richtigkeit der Ein - stellung war die Länge der Schwingungsdauer der Feder.

Ebenso war zu fordern, daß auch während des Versuches der Kern reibungslos zu bewegen war. Dies war bei der Ver - suchsanordnung von Geissler äußerst schwierig zu erreichen: Der vom Muskel heraufführende Faden ging direkt an das un - tere Ende des Magnetkernes, vom oberen Ende des Kernes ein weiterer Faden zur 8 cm langen Blattfeder. Es mußten daher Ansatzpunkt an der Feder, Magnetkern und Ansatzpunkt des Fadens an der Rolle ins Lot gebracht werden, was sehr zeit - raubend und schwierig war.

Unsere Vereinfachung liegt darin, daß der Herzmuskel direkt an der 8 cm langen Blattfeder engreift. Magnetkern und Spule sind 2 Zentimeter zum Fixpunkt der Feder hin (6 cm Achsenabstand) versetzt worden. Der Kern wird nun nicht mehr direkt vom Muskel heruntergezogen, sondern er folgt der Schwerkraft (Abb. 2, 6). Der vor dem Versuch richtig ein - justierte Kern war auch jetzt noch in seiner optimalen reibungsfreien Lage. Der Weg, den der Kern zurücklegt, ist kleiner und damit die Gefahr, daß der Kern bei plötzlicher großer Kontraktionsamplitude den Linearitätsbereich über - schreitet, ausgeschaltet.

Beim Spannen der Feder verschiebt sich der Fixpunkt des mit einem Faden an der Feder befestigten Magnetkernes ent - sprechend dem Achsenabstand und der Federauslenkung nach innen, wobei aber der Magnetkern immer im Lot beharrt. Das Spiel des Magnetkernes in der Spule ist aber so groß, daß die minimale Verschiebung nicht zur Reibung an der Wand führt.

Zur Eichung wurde zunächst das Spitzenwertmeßgerät kurzgeschlossen und mit den beiden Nullpunkt-Adaptern die Kanäle 2 und 3 auf einen von uns gewählten Nullpunkt über - einander eingestellt.

Schalteten wir das Spitzenwertmeßgerät ein, so verschoben sich die Kanäle zunächst gegeneinander. Die Feder steht durch den 1 g schweren Magnetkern unter einer Spannung, die als Nullwert angesetzt wird. Durch Verschieben des Magnetkernes in der Spule mittels Mikrometerschraube wird die Ausgangsspannung des Weggebers auf Null gebracht, d. h. der Nullpunkt beider Kanäle deckt sich mit dem Nullpunkt des Weggebers (Abb. 6/I).

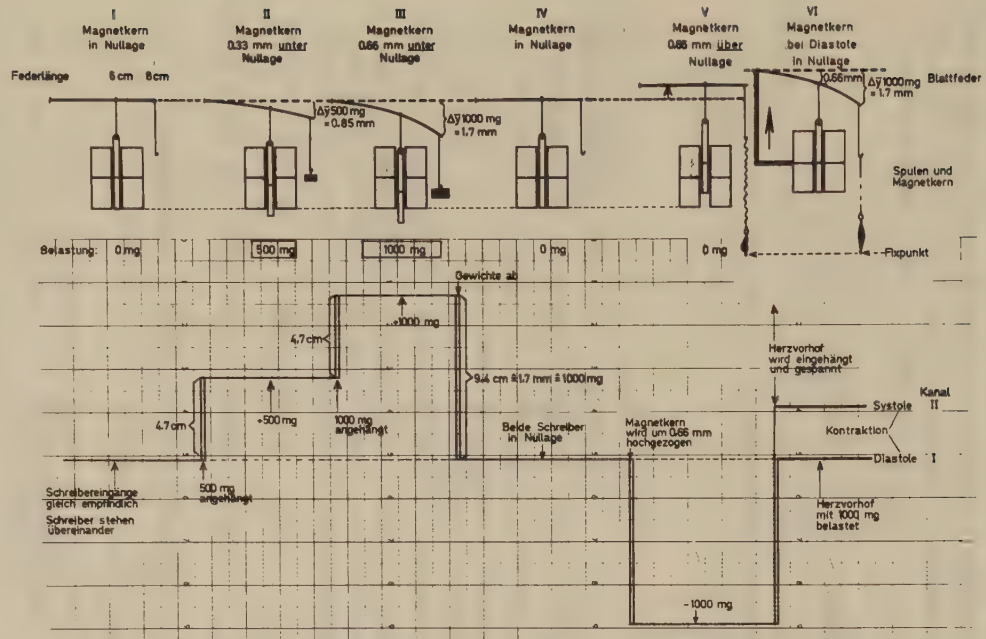
Versetzten wir nun die Blattfeder in Schwingungen, so bewegten sich beide Kanäle auseinander. Ein Beweis für das reibungsfreie Schwingen des Kernes im Spulengehäuse lag darin, daß sich beide Kanäle nach Abklingen der Schwingungen wieder genau auf die von uns gewählte Nullpunktlage einstellten.

Belasteten wir die Feder mit 500 mg (1000 mg), so senkte sich der Ansatzpunkt des Fadens an der Feder bei 8 cm Federlänge um 0,85 mm (1,70 mm). Diese Auslenkung übertrug sich proportional auf den Magnetkern (0,33 bzw. 0,66 mm) und damit auf beide Kanäle des Schreibers, die bei 5 Volt Gegenspannung um 4,7 cm (9,4 cm) nach oben verschoben wurden (Abb. 6/II und III). Es ergab sich eine klare Linearität zwischen Feder, Weggeber und Schreiber im Bereich von 3,5 g.

Nach Abnehmen der Gewichte ging der Magnetkern in seine Nullpunktlage und die beiden Kanäle auf die Nullinie zurück (Abb. 6/IV).

Mit der oben genannten Mikrometerschraube an der Feder zogen wir den Magnetkern entsprechend der Federauslenkung von 1000 mg 0,66 mm über die Nullpunktlage hinaus, d. h. so weit, bis sich beide Kanäle 9,4 cm unterhalb der Nullinie eingestellt hatten (Abb. 6/V).

In dieser Stellung des Weggebers wurde der Herzvorhof eingehängt. Durch eine Mikrometerschraube am Stativ, an dem der Weggeber befestigt war, konnte der zunächst schlaff hängende Faden durch Hochziehen des ganzen Weggebers gespannt werden, ohne daß der Magnetkern seine Lage zur Spule bzw. die Kanaleinstellung sich änderte. Mit zunehmender Spannung zog der Vorhof die Feder und damit den Magnetkern nach unten und erreichte bei dem eingestellten Δ von 1000 mg (9,4 cm) den Nullpunkt der Kanaleinstellung (Diastole=Kanal2).



Schematische Darstellung der Eichung des Wegaufnehmers und des Mehrkanalschreibers

Abb. 6

Kanal 3 stellte sich entsprechend der Kontraktionsamplitude höher ein (Abb. 6/VI). Der Herzvorhof war damit mit 1 g be - lastet (1 g Vorspannung). Die Diastole stand dabei auf dem Spulenmittelpunkt, sodaß zusätzlich weitere 3,5 g entsprechend 2,2 mm Auslenkung der Feder bei 6 cm Federlänge, gemessen werden konnten, ohne daß die Linearität verlassen wurde.

6.) Berechnung der Leistung des Herzvorhofes :

Die oben gemachten Ausführungen erlauben es, die Arbeit und die Leistung als Arbeit pro Stunde zu berechnen (GEISSLER, 1967):

Spannung x oder y (mg)		Auslenkung der Feder $\bar{y}$ (mm)		Ausschlag des Schreibers bei 5 V Gegenspannung
1000 mg	=	1,70 mm	=	9,4 cm
$\frac{1000}{9,4}$ mg	=	$\frac{1,70}{9,4}$ mm	=	1,0 cm
106,3 . y' (mg)	=	1,808 . y' (mm)	=	y' cm

A) Arbeit pro Schlag:

$$W_s = x \text{ mg} \cdot \bar{y} \text{ mm} + \frac{y \text{ mg} \cdot \bar{y} \text{ mm}}{2}$$

$$W_{s\ 1\ g} = 180,80 \cdot y' + y'^2 \cdot 9,62 \text{ mm} : \text{mg} \quad (x = 1000 \text{ mg})$$

B) Leistung = Arbeit pro Stunde bei 1 g Belastung:

$$W_h = W_{s\ 1\ g} \cdot \text{Frequenz} \cdot 60 \quad \text{mm mg/h}$$

$$W_h = \frac{W_s \cdot \text{Frequenz} \cdot 60}{10000} \quad \text{cm g/h}$$

$$W_h = (y' \cdot 180,80 + y'^2 \cdot 9,62) \cdot F/\text{min} \cdot 6 \cdot 10^{-3} \text{ cm g/h}$$

x = Vorspannung (Belastung) (mg)
y = Zusatzspannung bei Kontraktion (mg)
y' = Kontraktionsamplitude am Schreiber (cm)
$\bar{y}$ = Auslenkung der Feder bei Kontraktionen (mm)

$$y = y' \text{ (cm)} \cdot \frac{1000 \text{ mg}}{9{,}4 \text{ cm}} = y' \cdot 106{,}38 \text{ (mg)}$$

$$\bar{y} = y' \text{ (cm)} \cdot \frac{1{,}70 \text{ mm}}{9{,}4 \text{ cm}} = y' \cdot 0{,}1808 \text{ (mm)}$$

$$\frac{\bar{y} \cdot y}{2} = \frac{y' \cdot 106{,}38 \cdot y' \cdot 0{,}1808}{2} = y'^2 \cdot 9{,}62 \text{ (mm.mg)}$$

F.) Die Sauerstoffelektrode: (Abb. 1, 7, 8, 9)

1.) Theoretische Grundlagen der Sauerstoffmessung:

Der Sauerstoffdruckmessung liegt ein chemischer Prozess zugrunde. Durch Anlegen einer negativen Spannung an die Platinelektrode wird der an ihre Oberfläche diffundierende Sauerstoff durch Anlagerung von zwei Elektronen zu H_2O_2 und durch zwei weitere zu Wasser reduziert. Im neutralen oder alkalischen Milieu läuft der Vorgang wahrscheinlich folgendermaßen ab (KOLTHOFF und LINGANE, 1952; TÖDT, 1958; GLEICHMANN und LÜBBERS, 1960):

$$O_2 + 2\,H_2O + 2\,e^- \longrightarrow H_2O_2 + 2\,OH^-$$

$$H_2O_2 + 2\,e^- \longrightarrow 2\,OH^-$$

$$2\,OH^- + 2\,H^+ \longrightarrow 2\,H_2O$$

Bei dieser Reaktion wird laufend Sauerstoff verbraucht, wobei das pH der Lösung ins Alkalische verschoben wird.

Je mehr Sauerstoffmoleküle an der Platinoberfläche verbraucht werden, um so stärker ist der im Meßkreis fließende Strom, der Reduktionsstrom oder auch Diffusionsstrom genannt wird. Bei Erhöhung der angelegten Spannung an die Platinelektrode steigt dieser Strom zunächst an, bis er so groß wird, daß alle an der Platinoberfläche pro Zeitein-

heit anzutreffenden Sauerstoffmoleküle reduziert werden. Die Sauerstoffkonzentration ist dann an der Platinoberfläche gleich Null. In diesem Falle wird die Stromstärke allein durch die Menge des nachdiffundierenden Sauerstoffs bestimmt, d. h. eine Erhöhung der Spannung hat keinen Einfluß mehr auf die Stromstärke. Jetzt ist der Bereich des sogenannten Dif - fusionsgrenzstromes erreicht. Dieser nimmt mit dem Sauer - stoffgehalt der Lösung zu und ist damit dem Sauerstoffdruck in der Lösung proportional (GLEICHMANN und LÜBBERS, 1960).

2.) Der polarographische Meßkreis: (Abb. 7)

Der polarographische Meßkreis besteht aus der Spannungs - quelle, mit der verschieden große Spannungen an die polaro - graphische Meßzelle angelegt werden können. Die Meßzelle, die durch eine gasdurchlässige, wasserabstoßende Teflonmembran von der Tyrodenährlösung getrennt ist, besteht aus einer Pla - tinelektrode und einer Bezugselektrode (z. B. Ag/AgCl), die in einen Elektrolyten (0,2 m KCl) eintauchen. Die Pt-Elektrode wird mit dem negativen, die Bezugselektrode mit dem positiven Pol der Spannungsquelle verbunden. Der im Meßkreis fließende Strom läßt sich auf dem Nanoamperemeter (Nanoamperemeter, Firma Knick, Berlin) ablesen, die Größe der Polarisations - spannung wird auf dem Voltmeter (eingebaut in die stabilisierte Polspannungsbatterie) eingestellt.

Eine stabilisierte Polspannung lieferte die in der Elektronikwerkstatt des Institutes für angewandte Physiologie der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. D. W. L ü b b e r s) entwickelte und hergestellte Polspannungs - batterie (9 V).

3.) Eichungen:

a) Bestimmung des O_2-Gehaltes der Mischgase:

Wir bezogen unsere Mischgase(O_2 + N_2 und O_2 + CO_2) von der Firma Vogel, Gießen. Bei einer groben Überprüfung der Gasgemische stellten wir fest, daß die angegebenen Volumen - prozentgehalte mit den von uns festgestellten differierten. Für unsere Eichungen und besonders für die genaue Berechnung

Meßkreis zur polarografischen Messung des Sauerstoffdruckes.

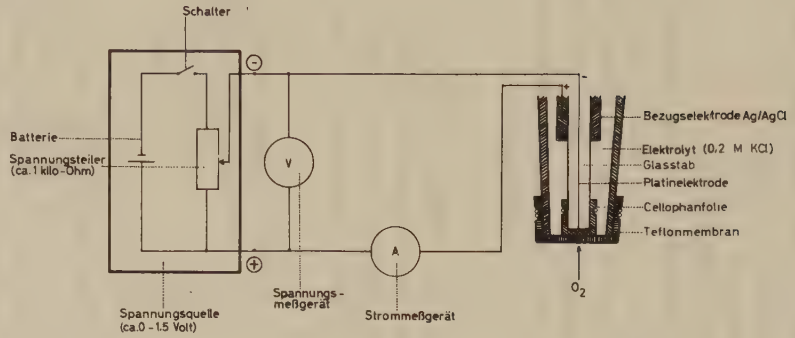


Abb. 7

des Sauerstoffverbrauches der Herzvorhöfe benötigten wir je - doch den genauen Gehalt an O_2. Diesen stellten wir folgender - maßen fest:

α) Mit dem Gasanalysen/apparat nach SCHOLANDER (1947),
ß) mit dem Interferometer; die Analysen wurden im Anästhesie - zentrum der Philipps-Universität (Direktor: Prof. Dr. Ö h m i g) durchgeführt,
γ) durch polarographische Überprüfung der unter 1) und 2) gefundenen Ergebnisse mittels einer Eichkurve: Wir brachten die aus 1) und 2) analysierten Volumengehaltsprozente O_2 in Beziehung zu den durch sie erzeugten Strom - stärken, die mit unseren Elektroden gemessen wurden. Wir stellten fest, daß die ermittelten Werte auf einer Geraden lagen, die durch den Nullpunkt unseres Koordinatensystems ging.

Die durch diese drei Methoden gewonnenen O_2-Gehalte der Mischgase differierten um weniger als 0,1 %. In gleicher Weise, nämlich durch polarographische Messung der Stromstärke und graphische Darstellung, bestimmten wir auch den O_2-Gehalt von neuen Flaschen.

Die von uns verwendeten Mischgase enthielten:
1.) Versuchsgas: 95,75 % O_2 + 4,25 % CO_2
2.) Eichgas: 85,25 % O_2 +14,75 % N_2

b) Eichung der Elektrode: (Abb. 8, 9)

Wird die Platinelektrode mit dem negativen, die Bezugs - elektrode mit dem positiven Pol der Polarisationsspannung verbunden, so fließt ein Strom, der sich am Nanoamperemeter ablesen läßt. Die Beziehung zwischen dem gemessenen Strom und der angelegten Spannung kann graphisch in der Strom-Spannungs - Kurve, dem sogenannten Polarogramm, erfaßt werden.

Bei Gegenwart von Sauerstoff findet man im Polarogramm einen charakteristischen Kurventeil, die sogenannte polaro - graphische Stufe, bei der eine Spannungserhöhung praktisch zu keiner Erhöhung des Stromes führt (Diffusionsgrenzstrom). Erst bei stärker zunehmender Spannung steigt der Strom steil an, weil jetzt auch andere stromliefernde elektrochemische

Polarogramme der Elektrode K3/50

(Platindraht-Ø = 50 µ - Messung im durchstromenden Gasgemisch bei 30° C)

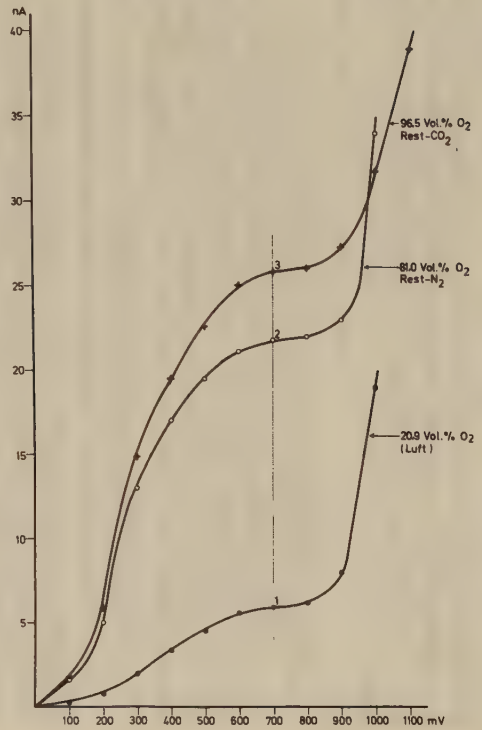


Abb. 8

Eichkurve der Elektrode K3/50

(Platindraht-Ø = 50 µ - Messung im durchströmenden Gasgemisch bei 30° C)

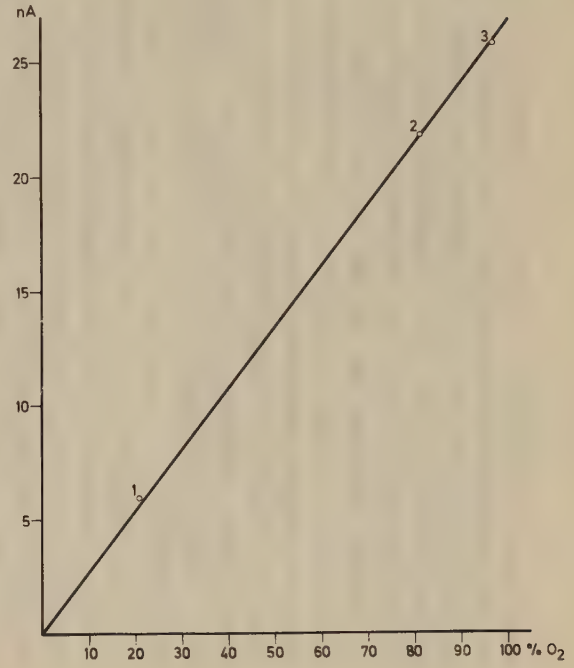


Abb. 9

Reaktionen (Elektrolyse) ablaufen. Die Spannung, bei welcher der Diffusionsgrenzstrom und damit die charakteristische Sauerstoffstufe erreicht ist, liegt für unsere 50 µ -Elektroden bei 600 - 800 mVolt (Abb.8), gemessen gegen eine Ag/AgCl-Bezugselektrode. Sie wird als Betriebsspannung an die Elektrode angelegt. Zeichnet man die aus dem Polarogramm entnommene Stufenhöhe, d. h. die Stromstärke auf dem Plateau, in Abhängigkeit vom O_2-Gehalt in Prozent auf, so ergibt sich daraus die Eichkurve für diese Elektrode (Abb.9). Sie schwankt in der Stärke außerdem mit dem Luftdruck, der Luftfeuchtigkeit, sowie in geringem Umfang mit der Spannung und Dicke der Teflonmembran.

Die O_2-Ausschöpfung aus der gesättigten Tyrodelösung durch den Herzvorhof läßt ein Absinken der O_2-Spannung von maximal 10 % ($\Delta p\ O_2$) bei unseren Versuchsbedingungen erwarten. Bei einer Schreiberpapierbreite von 25 cm würde dieser Unterschied etwa 2,5 cm entsprechen, sodaß genaue Ablesungen von Veränderungenedes O_2-Verbrauches des Herzvorhofes unmöglich sind. Mit Hilfe einer Potentiometerschaltung wurde der Meßbereich so gespreizt, daß ein $\Delta p\ O_2$ von 10,5 % zwischen Versuchs- und Eichgas (95,75 % O_2 ⟶ 85,25 % O_2) einer Meßdifferenz auf dem Schreiberpapier von etwa 8 cm entsprach. Die Spreizung könnte noch erhöht werden, doch damit werden auch die Meßfehler der Elektrode deutlicher erkenntlich gemacht.

4.) Vorbereitung, Bau und Pflege der Elektrode:

Die in unseren Versuchen verwendete Elektrode ist bereits von GEISSLER (1967) beschrieben worden. Sie entsprach der von Prof. Dr. Lübbers vom hiesigen Institut für angewandte Physiologie entwickelten und von der Firma Eschweiler, Kiel hergestellten 50 µ - Platinelektrode.

Grundsätzlich muß eine fabrikneue auseinandergebaute Elektrode zunächst einmal 14 Tage in Aqua dest. gestellt werden, bevor sie zu Sauerstoffmessungen herangezogen wird. Eine gebrauchsfertige mit Elektrolytlösung gefüllte Elektrode kann in Luft aufbewahrt werden. Der Glasteil der Elektrode wird dadurch in einem dauernden gleichbleibenden Quellungszustand gehalten und durch die Teflonmembran vor Austrocknung

geschützt.

Ferner sollte man darauf achten, daß beim Säubern der Elektrode unter keinen Umständen Feuchtigkeit in den Elektro - denkopf (elektrische Abschirmung) gelangt. Die dann entstehen - den Oxydationsprodukte machen weitere Sauerstoffmessungen mit Sicherheit zunichte.

Über die Politur einer fabrikneuen Elektrode mit Fe_2O_3 hat GEISSLER (1967) ausführlich berichtet.

Sollte sich die Elektrode nach gründlicher Politur bei Sauerstoffmessungen bewährt haben, so raten wir dann von einer weiteren Politur mit Fe_2O_3 ab. Es ist dann besser, die Stirnfläche der Elektrode auf einem vorher ausgekochten feuchten Fensterleder zu reinigen.

Folgende Störungen von seiten der Elektrode machen eine genaue Sauerstoffmessung unmöglich und erfordern den Neubau derselben:

a) Die Teflonmembran ist gerissen,
b) die 50 µ - Elektrode mißt in Luft (20,9 % O_2) mehr als 7 nA und weniger als 3 nA bei der Plateauspannung von 700 mVolt,
c) die Stufe im Polarogramm ist zu steil, das Plateau ist nur schwach ausgebildet,
d) die Eichkurve der Eichgase läuft nicht durch den Null - punkt (der Reststrom ist erhöht),
e) nach Einschalten der Polarisationsspannung stellt sich die Elektrode von einem niederen Wert auf ein höheres Niveau ein (die Elektrode soll herunterpolarisieren),
f) die Elektrode hat während des Versuches eine starke Drift, die auf Ursachen wie Temperatur, Pumpe und Flow nicht zurückzuführen ist,
g) wenn die Elektrode anfällig gegenüber elektrischen Störungen ist.

An dieser Stelle seien lediglich noch einige Erfahrungen erwähnt, die die Stabilität der Elektrode erhöhen und die Betriebsbereitschaft der Elektrode beschleunigen:

Die Dicke unserer Teflonmembran war 24 µ (bei Geissler 12 µ). Die Elektrode wurde dadurch unempfindlicher gegen

Änderungen des Flüssigkeitsstromes unter der Elektrode, gegen Schwankungen des Pumpenrhythmus' und elektrische Stö - rungen von außen, während die Einstellzeit der Elektrode sicht nicht meßbar änderte.

Sofort nach jedem Versuch wurde die Teflonmembran an der Stirnfläche der Elektrode sorgfältig und äußerst vorsichtig mit feuchtem Zellstoff gereinigt, um Reste von Substanzen zu entfernen. Da die Elektrode sehr empfindlich gegen Druck ist und sich erst nach längerer Zeit wieder auf ein Niveau ein - stellt, hatte sie auf diese Weise bis zum nächsten Versuch eine Nacht lang Zeit, sich zu "erholen". Wurde die Teflon - membran durch den Reinigungsvorgang verletzt, so konnte man dies am anderen Tag leicht an den ausgetretenen KCl-Kristal - len erkennen. Wir benutzten dann eine zweite, stets betriebs - bereit gehaltene Elektrode. Die defekte wurde sofort neu - gebaut.

Wir konnten bis zu 3 Wochen mit der gleichen Elektrode exakte Sauerstoffmessungen durchführen, bevor obengenannte Störungen uns zum Neubau der Elektrode zwangen.

Lange Zeit suchten wir eine Erklärung dafür, warum die Elektrode morgens nach Einschalten aller Instrumente eine so lange Einstellzeit benötigte. Die Ursache glauben wir dadurch beseitigt zu haben, daß wir das Nanoamperemeter auch nachts unter Strom ließen. Das Nanoamperemeter schlug nämlich beim Einschalten des Stromes bis zum hinteren An - schlag aus und stellte sich erst allmählich auf ein Niveau ein. Wir hielten es nicht für erforderlich, die Elektrode auch nachts unter Polspannung zu lassen, im Gegenteil wird dadurch die "Lebensdauer" der Elektrode bis zum nächsten Neubau verkürzt (die Stromstärke läßt nach).

5.) Einwirkungen auf die Messung von O_2-Spannungen

beim rezirkulierenden System:

a) Das Einsetzen der Elektrode:

Beim Einsetzen der Elektrode muß darauf geachtet werden, daß der Elektrodenschliff gerade so gefettet ist, daß er dicht mit der Muskelkammer abschließt und stramm sitzt (Klemmwirkung). Ist zu viel Fett an der Elektrode,

so kann dieses beim Einbringen der Elektrode in den Schliff über die Stirnfläche hinausquellen und die Tef - lonmembran verschmutzen. Durch fehlende Klemmwirkung kann die Elektrode während des Versuches durch Nährlö - sung herausgedrückt werden, was sich durch eine starke Drift bemerkbar macht. Das Fixieren der Elektrode mit - tels Gummiringen können wir nicht empfehlen, da zu gros - ser Druck auf der Elektrode stören kann.

b) Einbringen des Vorhofes in die Muskelkammer:

Vor Einbringen des Füßchens (Plexiglashalterung) mit dem Herzvorhof wird die Muskelkammer durch einen Stopfen, an dem sich ein dem Füßchen ähnliches Glasrohr befindet, geschlossen. Diese "Attrappe" taucht in die Nährlösung und hat annähernd das gleiche Verdrängungsvolumen wie das Füßchen mit Vorhof. Frühere Versuche zeigten, daß ohne diese Attrappe der Flüssigkeitsspiegel beim Ein - bringen des Herzvorhofes in die Kammer zunächst stark anstieg und sich dann durch das hydrostatische Druck - gefälle wieder einstellte. Durch die plötzliche Strö - mungsänderung unter der Elektrode wird aber das Gleich - gewicht in unserem System gestört. In unseren Versuchen sahen wir daher eine Zacke in der Sauerstoffkurve. Dies konnte mit der Attrappe beseitigt werden.

c) Das Pumpenminutenvolumen:

Die Differenz zwischen arteriellem und venösem O_2-Druck in vivo beträgt etwa 6 % (20 % ⟶ 14 %) am Herzen. Wir waren in unseren Versuchen bestrebt, ähnliche Verhältnisse für unseren Herzmuskel zu schaffen. Je schneller die Pumpe läuft, um so geringer ist die Dif - ferenz zwischen "arteriellem" und "venösem" O_2-Druck ($\Delta p\ O_2$), je langsamer die Pumpe läuft, um so größer ist die Gefahr der Hypoxie, weil die O_2-Spannung zur Innen - zone stark abnimmt.

Je schneller die Strömungsgeschwindigkeit unter der Elektrode ist, um so größer ist die gemessene Strom - stärke. Diese erreichte bei einer Pumpengeschwindigkeit von 4 SKT (Pumpenminutenvolumen = 2,61 ml/min., siehe

GEISSLER, 1967) ein Plateau. Eine weitere Steigerung des Pumpenminutenvolumens hatte keinen Einfluß mehr auf die Stromstärke. Dies dürfte dem bekannten Turbulenzeffekt entsprechen, der beim Messen im nicht fließenden System durch einen Rührer hervorgerufen wird. Die Diffusionsgeschwindigkeit für Sauerstoff erhöht sich offenbar bis zu einem Maximum mit der pro Zeiteinheit an die Teflonmembran herangebrachten Sauerstoffmoleküle. Bei langsamem Flüssigkeitsstrom unter der Elektrode kann bei dem geringen Raum durch einen Magnetrührer eine optimale Sauerstoffdiffusion erzielt werden. Inwieweit zusätzlich ein Druckabfall durch O_2-Verlust im Schlauchsystem als Faktor mit eingeht, kann zunächst nicht gesagt werden.

d) Einfluß des Magnetrührers in der Muskelkammer:

Von GEISSLER (1967) wurde bereits festgestellt, daß bei dem relativ geringen Pumpenminutenvolumen der Austausch von Substraten und Sauerstoff zwischen etwa 4 ml Tyrodenährlösung und dem Herzvorhof mit seinen etwa 30 % Interstitium (extrazellulärer Raum) nicht optimal ist. Die Diffusionsgeschwindigkeit für Sauerstoff und Substrate erhöht sich, wenn die durchfließende Tyrodelösung mit einem Magnetrührkern in Turbulenz gebracht wird. Dabei stellte sich nun heraus, daß eine zu starke Turbulenz der Nährlösung zu Meßirrtümern führen kann, und zwar dadurch, daß aus der O_2-gesättigten überstehenden Gasschicht Sauerstoff in die durch den Pumpenschlauch geleitete, O_2-ärmere Nährlösung gelangt. Der Sauerstoffverlust im Pumpenschlauch ist nach den Befunden von GEISSLER (1967) und nach unseren Messungen gering. Mißt man den O_2-Druck bei dem genannten Pumpenminutenvolumen von 1,00 ml/min ohne Turbulenz und danach mit maximal rotierendem Magnetrührer, so ergibt sich eine Differenz des O_2-Druckes von ca. 1 %. Da dieser Prozentsatz bei beiden Eichgasen nicht verschieden ist, ist dieser Fehler für die Berechnungsgrundlagen des Sauerstoffverbrauchs zu vernachlässigen.

Es wurden daher Versuche durchgeführt, die feststellen sollten, bei welcher Rotationsgeschwindigkeit des Magnetrührers noch eine optimale Diffusion für O_2

und Substrate stattfindet, ohne daß dabei eine Sauerstoff - aufnahme aus der überstehenden Gasschicht stattfindet. Es zeigte sich, daß dies dadurch erreicht werden kann, daß man oberhalb des Einmündens der Tyrodelösung eine "ruhende" Tyrodeschicht von etwa 1 cm überstehen läßt. Stellt man dann den Magnetrührer auf eine Geschwindigkeit ein, bei der man noch die Einzeldrehungen des Magnetrührers sieht, so ist die O_2- und Substratdiffusion optimal. Ein Ein - fluß von Seiten der Sauerstoffaufnahme aus der überstehen - den Schicht wird dabei noch nicht meßbar. Bewiesen wird dies dadurch, daß ohne Herzvorhof erst bei einer höheren Einstellung des Potentiometers auf 3 ein Anstieg des O_2- Druckes durch Sauerstoffaufnahme infolge erhöhter Turbu - lenz stattfindet, während mit Vorhof bereits in Stellung zwei ein optimaler Sauerstoffverbrauch und eine optimale Kontraktionsamplitude gefunden wird. In Stellung 3 wird die Kontraktionsamplitude nicht verbessert und der O_2- Verbrauch steigt nicht weiter an.

Infolgedessen wurden die Versuche unter diesen Be - dingungen durchgeführt.

e) Zugabe von Substanzen:

Bei der Zugabe von Substanzen muß darauf geachtet werden, daß diese auf 30° C erwärmt und nur ganz langsam zugegeben werden. Auf diese Weise konnten die früher auf - getretenen Zugabeeffekte vermieden werden. Durch zu kalte und nicht optimal aufgesättigte Substanzen kann ein kurzfristig "erhöhter" Sauerstoffverbrauch vorgetäuscht werden. Ferner war es erforderlich, sich vor Eingabe der Substanzen von elektrostatischen Aufladungen zu befreien, indem man den das ganze System umgebenden Faraday'schen Käfig berührte: Eine elektrostatische Aufladung entlud sich sonst über die Metallteile der Tuberkulinspritze in die angezogene Nährlösung und führte zu einer Zacke in der Sauerstoffkurve. Der Faraday'sche Käfig war etwa 2 m lang, 1 m hoch und 0,70 m tief. In ihm standen das Stativ mit Weggeber, das Stativ mit den Glasgefäßen und die elektrischen Geräte (Nanoamperemeter, Spreizgerät, Spit - zenwertmeßgerät, Ratemeter mit Netzgerät und der Rührmotor).

Diese ebengenannten elektrischen Geräte waren an eine durch Regeltranformatoren geregelte Spannung angeschlossen. Stempelpumpe, Schreiber und Thermostat wurden an die normale Netzspannung gelegt.

f)Die Änderung des Sauerstoffdruckes in der Nährlösung nach Entfernen des Herzvorhofes:

Entfernt man den Herzvorhof am Ende des Versuches aus der Nährlösung, so ist zu fordern, daß nach Einstellung des Gleichgewichtes der vor Beginn des Versuches gemessene O_2-Druck wieder erreicht wird. Wenn dies nicht der Fall ist, kann das folgende Ursachen haben:

aa) Bei stärkeren Änderungen des Luftdruckes während des Versuches wurden solche Veränderungen tatsächlich beobachtet. Bei einem achtstündigen Versuch veränderte sich der Luftdruck um 20 Torr und der Schreiber stellte sich am Ende des Versuches unter der Nullinie ein.

bb) Wie oben erwähnt, hat eine Änderung des Gasflows nur dann eine Änderung der O_2-Spannung in der Nährlösung zur Folge, wenn er unter 30 ml/min fällt.

cc) Bei längerdauernden Versuchen (5 - 8 Std.) muß mit einer Elektrodendrift gerechnet werden. Dies läßt sich bereits zum Teil während des Versuches feststellen, wenn bei gleicher Frequenz und Leistung des Herzvorhofes das pO_2 absinkt und nach Entfernung des Herzvorhofes der verbliebene $\Delta p\ O_2$ der Elektrodendrift entspricht. Im größten Teil unserer Versuche sahen wir keine Elektrodendrift. Wurde eine solche beobachtet, wurde die Elektrode neu gebaut.

dd) Ein wesentlicher Faktor für die Anderung des gemessenen pO_2 am Ende des Versuches erscheint die Anwesenheit von Proteinen in der Nährlösung zu sein.

Bringt man einen Herzvorhof direkt von der Präparierschale mit anhaftendem Serum in die Muskelkammer, so kommt es zu starker Schaumbildung in der Oxygenatorkammer. Nimmt man den Vorhof heraus, so ist unabhängig von der Zeitdauer der Einwirkung der gemessene pO_2

beider Eichgase immer niedriger. Man gewinnt den Eindruck, daß durch die anhaftenden Proteine die Diffusionsgeschwindigkeit des Sauerstoffs durch die Teflonmembran verschlechtert wird. Eine Druckerhöhung in der Kammer durch Schaumbildung mit dadurch bedingtem langsamerem Abfluß der Tyrodelösung konnte nicht festgestellt werden. Nach 30 Minuten Vorbehandlung des Herzvorhofes in 10 ml O_2-gesättigter Nährlösung unter mehrmaligem Wechsel der Tyrodelösung war der Vorhof von anhaftenden Serumresten und Proteinen des extrazellulären Raumes soweit befreit, daß nach Einbringen in das System keine Schaumbildung mehr erfolgte und auch nach einem mehrstündigen Versuch exakte Nullpunktslage gefunden wurde.

ee) Eine Änderung des Pumpenminutenvolumens, welche theoretisch ebenfalls zu einer Änderung des pO_2 führen würde, konnte nicht nachgewiesen werden. Das Pumpenminutenvolumen wurde regelmäßig geprüft und der Pumpenschlauch alle vierzehn Tage erneuert.

ff) Der von uns verwendete "Colora"-Ultrathermostat wurde elektrisch angeheizt und mittels Leitungswasser gekühlt. Wurde aus Unachtsamkeit das Kühlwasser abgestellt, so stieg die Temperatur langsam an, was eine Drift zu höherer Stromstärke zur Folge hatte.

6.) Die Berechnung des Sauerstoffverbrauches:

Für die Berechnung des Sauerstoffverbrauches aus der Nährlösung wird zuerst die Sauerstoffkonzentration in nanoMol pro ml in der Nährlösung mit einem Eichgas von 95,75 % O_2 und einem Eichgas von 85,25 % O_2 festgestellt und dabei die Differenz des Stromabfalles (nanoAmpere) in cm auf dem Schreiber abgegriffen. Bei bekannter Förderleistung der Stempelpumpe pro Minute läßt sich dann der Sauerstoffverbrauch wie folgt berechnen:

a) Berechnung und Bestimmung des Sauerstoffpartialdruckes der Eichgase nach Anreicherung mit Wasserdampf in der Waschflasche:

Der Wasserdampfdruck beträgt bei 30° C ⟶ 31,82 Torr.

Damit ist $pO_{2\ (red.)} = \frac{(\text{Luftdruck in Torr} - 31{,}82) \cdot x(\text{Vol.\% } O_2)}{100}$

b) Berechnung der Sauerstoffkonzentration in der Nährlösung nach Sättigung unter $pO_{2\text{-}(red.)}$:

Mit Hilfe des Bunsen'shcen Absorptionskoeffizienten α von 0,026 für Wasser ergibt sich nach Korrektur für eine 0,33 mM NaCl-Lösung ein α von 0,02368 (SENDROY, I. jr.; DILLON, R. T.; van SLYKE, D. D., 1934).

Da bei einem pO_2 von 760 Torr und 30° C in 1 ml Tyrodelösung 0,02368 ml Sauerstoff gelöst sind (α = 0,02368 ml O_2 berechnet für 0,33 mM NaCl, entsprechend unserer Tyrode), ist die Sauerstoffkonzentration bei y pO_2 in Torr:

$$\left[O_2\right]_{y\ pO_2} = \frac{y\ pO_2\ [\text{Torr}]}{760\ [\text{Torr}]} \cdot 0{,}02368 \text{ ml } O_2/\text{ml Tyrodelösung}$$

c) Umrechnung in µMol Sauerstoff pro ml Tyrodelösung:

Bei 760 Torr und 0° C nimmt 1 Mol Sauerstoff den Raum von 22,4 l = 22,4 . 10^3 ml ein.

Da $V_t = V_o \cdot \left(1 + \frac{1}{273}\right)$ l, berechnet sich für 30° C das Molvolumen:

$$V_{30°\ C} = 22{,}4 \cdot \left(\frac{273 + 30}{273}\right) \text{ l}$$

$$= 22{,}4 \cdot 1{,}1099 \text{ l} = 24{,}86 \text{ l}.$$

Es entspricht somit bei einem Luftdruck von 760 Torr und einer Temperatur von 30° C:

$$1 \text{ ml } O_2 = \frac{1000 \cdot 10^3}{24{,}86 \cdot 10^3} \text{ µMol } O_2$$

$$1 \text{ ml } O_2 = 40{,}22 \text{ µMol } O_2.$$

0,02368 ml O_2 in 1ml Tyrodelösung entsprechen dann

$$40{,}22 \text{ µMol } O_2 \cdot 0{,}02368 = 0{,}9524 \text{ µMol } O_2/\text{ml}$$
$$= 0{,}9524 \text{ mM } O_2 \text{ in Tyrodelösung.}$$

Damit ist:

$$\left[O_2\right]_y \; pO_2 = \frac{y \; pO_{2(red.)} \; [\text{Torr}]}{760 \; [\text{Torr}]} \cdot 0{,}9524 \text{ µMol } O_2/\text{ml Tyrodelösung}$$
$$= y \; pO_{2(red.)} \cdot 1{,}253 \text{ nanoMol } O_2/\text{ml Tyrodelösung}$$

$$\left[O_2\right]_y \; pO_2 = \frac{(\text{Luftdruck} - 31{,}82) \cdot x}{100} \cdot 1{,}253 \text{ nanoMol } O_2/\text{ml}_{\text{Tyrode}}$$

d) Berechnung des Sauerstoffverbrauches des Herzvorhofs pro Stunde:

Der Sauerstoffverbrauch berechnet sich nach folgendem Schema:

O_2-Vol. % im Eichgas		O_2-Konzentration in Tyrodenährlösung	gemessene Stromstärke (nanoAmpere)	Ausschlag am Schreiber cm
1.)	95,75 %	$\frac{(\text{Luftdruck} - 31{,}82) \cdot 95{,}75 \cdot 1{,}253}{100}$	y'_1	y_1
2.)	85,25 %	$\frac{(\text{Luftdruck} - 31{,}82) \cdot 85{,}25 \cdot 1{,}253}{100}$	y'_2	y_2
1.)-2.) = $\Delta p\ O_2$=10,5 %		$\frac{(\text{Luftdruck} - 31{,}82) \cdot 10{,}50 \cdot 1{,}253}{100}$	$\Delta x' = (y'_1 - y'_2)$	$\Delta x = (y_1 - y_2)$

ΔO_2 (nanoMol/ml) bei 1 cm Ausschlag $= \frac{(\text{Luftdruck} - 31{,}82) \cdot 10{,}50 \cdot 1{,}253}{100 \cdot \Delta x}$

ΔO_2 (nanoMol/ml) bei z cm Ausschlag $= \frac{(\text{Luftdruck} - 31{,}82) \cdot 10{,}50 \cdot 1{,}253 \cdot z}{100 \cdot \Delta x}$

$= \frac{(\text{Luftdruck} - 31{,}82) \cdot 13{,}157 \cdot z}{100 \cdot \Delta x}$

O_2-Verbrauch pro Std. und Herzvorhof: $O_{2V} = O_2$ nanoMol O_2/ml . 1,00 ml/min . 60
(1,00 ml = Pumpenminutenvolumen)

O_2-Verbrauch pro Std. und 100 mg Vorhofgewicht $= \frac{(\text{Luftdruck} - 31{,}82) \cdot 12{,}55 \cdot 100 \cdot z}{\text{Vorhoffeuchtgewicht (mg)} \cdot \Delta x}$ = nanoMol O_2/h/100 mg

7.) Der Nutzeffekt:

Als Nutzeffekt wird der Quotient aus Leistung und $O_{2(abs)}$-Verbrauch bezeichnet:

$$U = \text{Nutzeffekt} = \frac{E}{O_2\text{-Verbrauch}} = \left(\frac{cm \cdot g}{\mu Mol\ O_2}\right)$$

III.) Versuchsergebnisse:

A.) Der Einfluß des Substrates auf die Leistung und den Sauerstoffverbrauch des Herzvorhofes:

In der vorliegenden Untersuchung sollte geklärt werden, inwieweit Sauerstoffverbrauch und Leistung des Herzvorhofes von der Konzentration und Art der Substrate beeinflußt werden.

1.) Sauerstoffverbrauch und Leistung in substratfreier Tyrodenährlösung: (Abb. 10 - 15, 19 - 21, 27)

Die Vorhöfe wurden 30 Minuten in Tyrodelösung mit 15 mM Glucose ohne Belastung inkubiert. In dieser Zeit restituierten sich die Glycogenvorräte und der Energiestoffwechsel stellte sich auf ein Gleichgewicht ein. Nach mehrmaligem Spülen mit glucosefreier Nährlösung wurden dann die Herzvorhöfe in die Muskelkammer gebracht. Entsprechend früheren Versuchen zeigte sich, daß die Kontraktionsfähigkeit des Muskels in substrat - freiem Milieu mit schwindenden Glycogenvorräten langsam ab - nimmt, wobei die Frequenz ebenfalls kontinuierlich sinkt. Der Sauerstoffverbrauch erreichte etwa 15 - 30 Minuten nach Ein - hängen des Vorhofs in die Muskelkammer ein Gleichgewicht. Der anfänglich etwas stärkere O_2-Verbrauch war zumindest zum Teil auf das Einbringen des Vorhofs in die Kammer mit einem dabei erfolgenden Stickstoffeintritt zurückzuführen. Nach etwa 10 - 15 Minuten erreichte der O_2-Verbrauch ein Gleich - gewicht und nahm erst allmählich und in schwächerem Umfange als die Kontraktionsamplitude ab. Dies drückt sich im Mittel

Die Wirkung von Glukosezusatz auf Kontraktionsamplitude, Frequenz und Sauerstoffverbrauch am isolierten Meerschweinchenherzvorhof

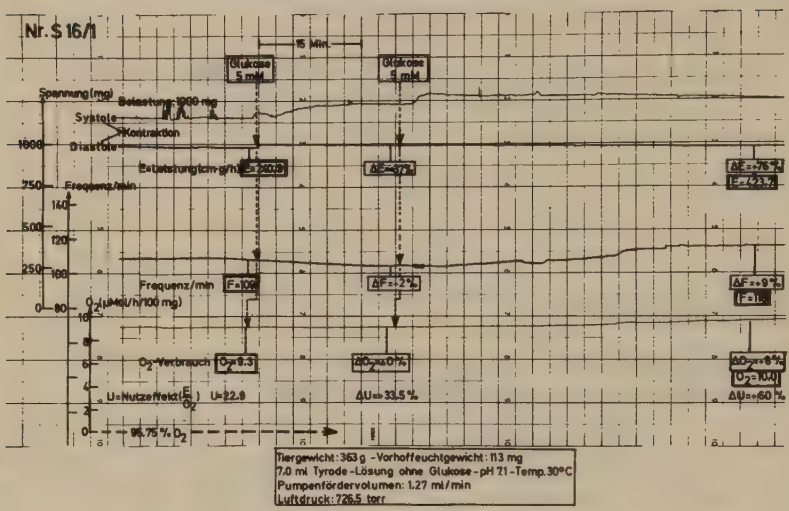


Abb. 10

Die Wirkung von Glukose- und Hexanoatzusatz auf Kontraktionsamplitude, Frequenz und Sauerstoffverbrauch am isolierten Meerschweinchenherzvorhof

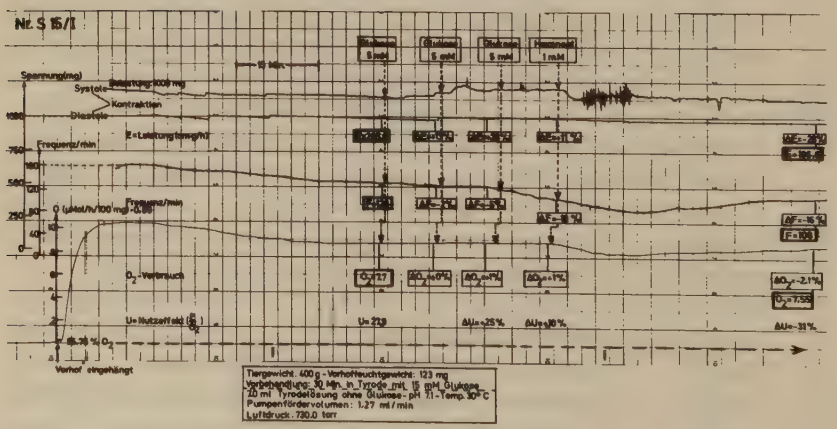


Abb. 11

von 15 Versuchen in einem signifikant niederen Nutzeffekt aus, wobei der Sauerstoffverbrauch im unteren Streubereich liegt (Tab. 2).

2.) Zusatz von Glukose: (Abb. 10, 11, 16 - 18, 19 - 21, Tab. 2, 3)

Gab man nach etwa einer Stunde aufsteigende Mengen Glucose in die Nährlösung, so fand sich in allen Fällen eine ausgeprägte positiv inotrope Wirkung, die bis zu einer Endkonzentration von 15 mM Glucose ansteigt (Abb. 10, 11,20,21 Die Frequenzabnahme wurde durch Glucosezusatz gebremst. Nach 15 - 30 Minuten stieg die Frequenz allmählich wieder an.

Der Sauerstoffverbrauch, der in substratfreier Nähr - lösung nach einer Stunde noch keinen stärkeren Abfall zeig - te, wurde durch Zugabe von Glukose zunächst nicht beein - flußt; erst mit einem allmählichen Ansteigen der Frequenz stieg auch der O_2-Verbrauch parallel an und erreichte erst nach etwa einer Stunde ein neues Gleichgewicht. Im Mittel von 15 Versuchen zeigten Herzvorhöfe, die von vornherein in 15 mM Glukose inkubiert waren (Abb. 16 - 19), einen signifikant höheren Nutzeffekt als solche, die in substrat - freier Nährlösung geschlagen hatten. Der Sauerstoffverbrauch erschien nicht signifikant erhöht (Tab. 2). In 8 Versuchen führte nachträglicher Zusatz von Glucose zur substratfreien Tyrodelösung in allen Fällen zu einem deutlichen Anstieg des Nutzeffektes durch Erhöhung der Kontraktionskraft ohne entsprechend starke Zunahme des Sauerstoffverbrauches. Im Mittel betrug die Zunahme des Nutzeffektes 14,4 % (Tab. 2).

3.) Zusatz von Na-Hexanoat: (Abb. 11, 20, 21, 27, 28, Tab.2,4)

Gab man zu Herzvorhöfen, die in substratfreier Nähr - lösung ein Gleichgewicht erreicht hatten, 0,5 - 2,0 mM Hexanoat, so zeigte sich übereinstimmend bei negativ ino - troper Wirkung und gleichmäßig zunehmender Frequenz ein vorübergehender, geringer Abfall des Sauerstoffverbrauches, der sich nach etwa 15 - 30 Minuten (Abb. 27, 28) fast wieder auf den Ausgangswert einstellte. Der Nutzeffekt sank da - durch deutlich ab. Interessant war, daß Zusatz von Hexanoat gleichzeitig mit der negativ inotropen Wirkung zu einer

Die Wirkung von STROPHANTHIN auf Leistung und Sauerstoffverbrauch am isolierten Meerschweinchenherzvorhof in substratfreier Tyrodelösung und nach Zusatz von Glukose und von Hexanoat

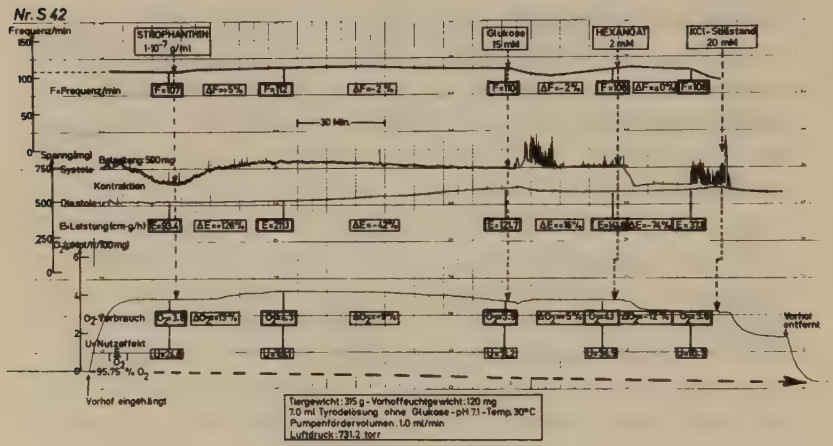


Abb. 12

Wirkung von STROPHANTHIN am isolierten Meerschweinchenherzvorhof in Tyrodelösung ohne Glukose

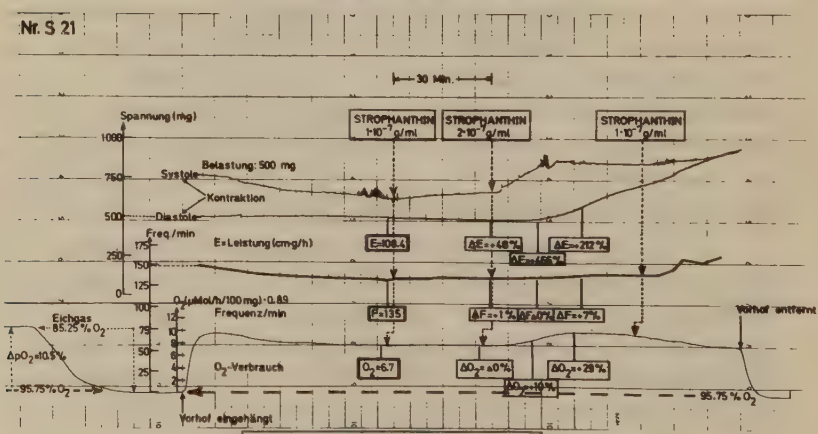


Abb. 13

Wirkung von STROPHANTHIN am isolierten Meerschweinchenherzvorhof
in Tyrodelösung ohne Glukose

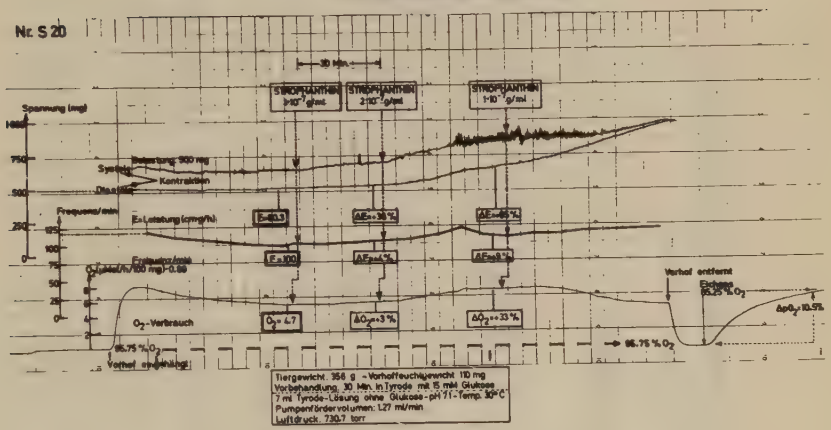


Abb. 14

Wirkung von STROPHANTHIN am isolierten Meerschweinchenherzvorhof
in Tyrodelösung ohne Glukose

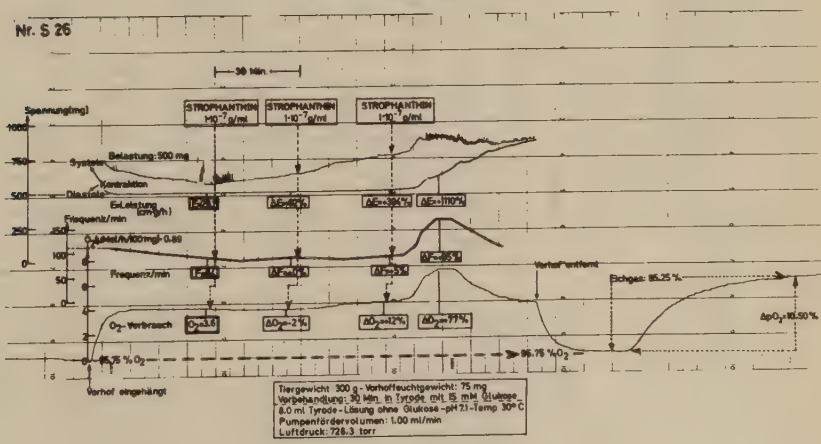


Abb. 15

TABELLE 2

Nutzeffekt und Sauerstoffverbrauch isolierter Meerschweinchenherzvorhöfe nach Inkubation mit verschiedenen Substraten.

$$\text{Nutzeffekt} = \frac{\text{Leistung (cm} \cdot \text{g/h)}}{O_2\text{-Verbrauch (}\mu\text{ Mol/h)}}$$

Tyrodelösung (7ml) 95,75 % O_2 + 4,25 % CO_2 pH 7,1 30° C	O_2-Verbrauch (µMol/h/100 mg)	Nutzeffekt	p	Änderung des Nutzeffektes nach Zusatz von Glucose (15 mM)	Hexanoat (1 - 2 mM)
1.) ohne Glucose	5,36 ± 0,44 (15)	22,5 ± 5,5 (15)		ΔU = + 14,4 % (8)	
2.) mit Glucose	6,07 ± 0,57 (15)	49,0 ± 5,9 (15)	<0,01		ΔU = - 24,4 % (6)
3.) mit Glucose (5mM) und mit Hexanoat (1-2mM)	5,24 ± 0,45 (7)	37,3 ± 5,7 (7)	<0,05		

ers. Nr.	Vorh. Gew. mg	F = Frequenz/min vor	nach	Δ F %	E = Leistung (cmg/h) vor	nach	Δ E %	O_2= O_2-Verbrauch (µMol/h) pro Vorh. vor	pro 100 mg vor	pro Vorh. nach	pro 100 mg nach	ΔO_2 %	U = Nutzeffekt = $\frac{E}{O_2}$ $\frac{cmg}{\mu Mol\ O_2}$ vor	nach	Δ U	Δ U %
10 0 mM	150	70	66	- 6	177,3	327,1	+ 84	2,50	1,60	2,80	1,90	+ 19	70,9	116,8	+45,9	+ 65
13 0 mM	125	90	79	- 12	92,0	148,8	+ 62	8,40	6,70	8,10	6,50	- 3	11,0	18,4	+ 7,4	+ 68
14 5 mM	120	98	97	- 1	167,6	298,0	+ 77	7,00	5,83	6,69	5,57	- 4	23,9	44,5	+23,9	+ 86
15 0 mM	123	128	122	- 5	265,6	333,4	+ 26	9,52	7,74	9,56	7,79	+ 1	27,9	34,8	+ 6,9	+ 25
16 0 mM	113	109	119	+ 9	240,3	423,7	+ 76	10,48	9,27	11,26	9,96	+ 7	22,9	37,6	+14,7	+ 64
28 5 mM	84	88	80	- 10	89,4	114,6	+ 28	3,07	3,65	2,95	3,50	- 4	29,1	38,8	+ 9,7	+ 33
29 5 mM	91	117	138	+ 18	183,7	331,3	+ 80	3,51	3,86	3,94	4,33	+ 12	52,3	84,1	+31,8	+ 61
30 5 mM	107	100	100	± 0	349,5	363,1	+ 4	3,31	3,08	3,23	3,01	- 2	105,6	112,4	+ 6,8	+ 6
31 5 mM	90	96	86	- 11	205,4	252,5	+ 23	3,64	4,04	3,45	3,83	- 5	56,4	73,2	+16,8	+ 30
32 5 mM	81	104	104	± 0	202,5	263,4	+ 30	4,15	5,13	4,24	5,24	+ 2	48,8	62,1	+13,3	+ 27
33 5 mM	93	152	130	- 14	67,4	164,2	+144	4,83	5,20	5,02	5,40	+ 4	14,1	33,0	+18,9	+134
34 5 mM	96	182	180	- 1	175,4	372,7	+113	5,40	5,60	5,60	5,80	+ 4	32,7	67,1	+34,4	+105

TABELLE 3: ZUSATZ VON GLUCOSE ZUR NÄHRLÖSUNG

Vers. Nr.	Vorh. Gew. mg	F = Frequenz/min vor	nach	Δ F %	E = Leistung (cmg/h) vor	nach	Δ E %	O_2 = O_2-Verbrauch (µMol/h) pro Vorh. vor	pro 100 mg vor	pro Vorh. nach	pro 100 mg nach	ΔO_2 %	U = Nutzeffekt $\frac{E}{O_2}$ $\frac{cmg}{\mu Mol\ O_2}$ vor	nach	Δ U	Δ U %
S 13 10mM G + 1mM H	125	79	79	± 0	148,8	71,5	- 52	8,14	6,51	8,22	6,57	+ 1	18,3	8,7	- 9,6	- 53
S 14 5mM G	120	97	88	- 10	298,0	258,4	- 13	6,69	5,57	6,49	5,41	- 3	44,5	39,8	- 4,7	- 11
S 15 15mM G + 2mM H	123	105	115	+ 10	294,0	138,3	- 53	9,58	7,79	9,25	7,52	- 4	30,7	15,0	-15,7	- 51
S 29 5mM G +1mM H	91	138	132	- 4	331,3	174,7	- 47	3,94	4,33	4,02	4,41	+ 2	84,1	43,5	-40,6	- 48
S 30 5mM G + 1mM H	107	100	102	+ 2	363,1	166,4	- 54	3,23	3,01	3,26	3,05	+ 1	112,4	51,0	-61,4	- 54
S 31 5mM G + 1mM H	90	86	95	+ 10	252,5	203,3	- 19	3,45	3,83	3,45	3,83	± 0	73,2	58,9	-14,3	- 19
S 32 5mM G + 1mM H	81	104	119	+ 14	263,4	194,2	- 36	4,24	5,24	4,92	6,07	+16	62,1	39,5	-22,6	- 37
S 34 15mM G + 1mM H	96	142	136	- 3	188,0	53,4	- 72	4.90	5,10	4,10	4,30	-16	38,4	12,9	-25,5	- 66

TABELLE 4: ZUSATZ VON HEXANOAT ZU GLUCOSEHALTIGER NÄHRLÖSUNG

beginnenden Systolisierung führte, die durch vermehrte Leistung verstärkt, aber durch Glucosezusatz gestoppt werden konnte. Da aus früheren Versuchen (SIESS, 1968/1 - 3; PETER, 1967; GLOMME, 1968) bekannt ist, daß Hexanoat nur so lange verbrannt werden kann, wie der aus der Glycolyse stammende Anteil an der Verbrennung vorhanden ist, wurde in sieben Versuchen vor Hexanoatzusatz 5 mM Glucose zugegeben (Abb. 11, 20, 21). Es zeigte sich dabei sehr deutlich, daß der Nutzeffekt nicht den Wert erreicht, der bei alleiniger Glucoseanwesenheit gefunden wurde (Tab. 2, 4). Hexanoatzusatz zur Nährlösung, die bereits 5 mM Glucose enthielt, führte in allen 7 Versuchen zur Herabsetzung des Nutzeffektes. Dabei wurde eine negativ inotrope Wirkung in gleicher Weise wie bei Nichtanwesenheit von Glucose beobachtet. Die Systolisierung fehlte dagegen. Der Sauerstoffverbrauch verhielt sich nicht einheitlich. In wenigen Fällen nahm er trotz verminderter Kontraktionsleistung zu (Abb. 20). Oft blieb er gleich (Abb. 21) und nur selten nahm er leicht ab. Die Frequenz änderte sich unter Hexanoat bei Glucoseanwesenheit nur unwesentlich.

B.) Die Wirkung von Strophanthin auf Leistung und Sauerstoffverbrauch in Abhängigkeit vom Substrat:

1.) Die Wirkung von Strophanthin in substratfreier Tyrodenährlösung: (Abb. 12, 13, 14, 15, Tab. 5)

In substratfreier Nährlösung stoppte Strophanthin die allmählich absinkende Kontraktionsamplitude und führte mit der nichttoxischen Konzentration von $1 \cdot 10^{-7}$ g/ml zu ausgeprägter positiv inotroper Wirkung (Abb. 12). Einem Leistungszuwachs von 126 % stand ein Sauerstoffmehrverbrauch von nur 13 % gegenüber, sodaß der Nutzeffekt beträchtlich anstieg. Nach etwa 45 Minuten begann allmählich eine Systolisierung mit langsamer Abnahme der Kontraktionskraft, wobei der O_2-Verbrauch wesentlich geringer abnahm, als die Herzleistung. Die Systolisierung konnte sofort durch Zugabe von Glucose gestoppt werden, wobei gleichzeitig eine deutliche positiv inotrope Wirkung mit Extrasystolen auftrat.

Wirkung von STROPHANTHIN am isolierten Meerschweinchenherzvorhof
in Tyrodelösung mit 5 mM Glukose

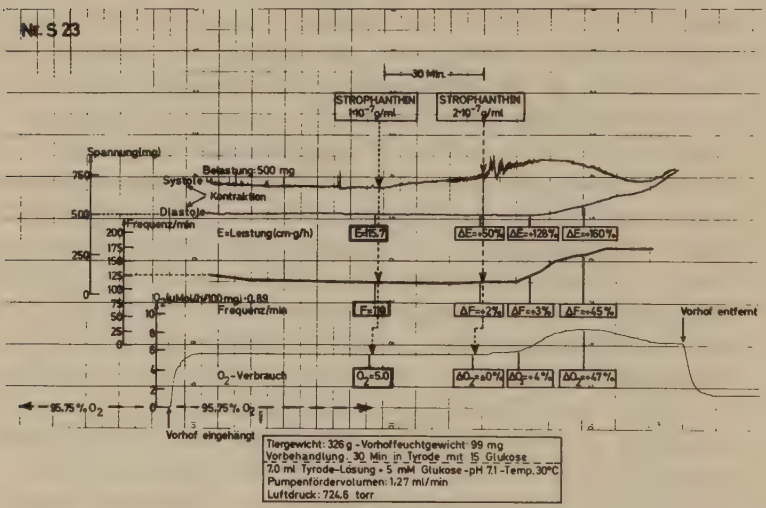


Abb. 16

Wirkung von STROPHANTHIN am isolierten Meerschweinchenherzvorhof
in Tyrodelösung mit 5 mM Glukose

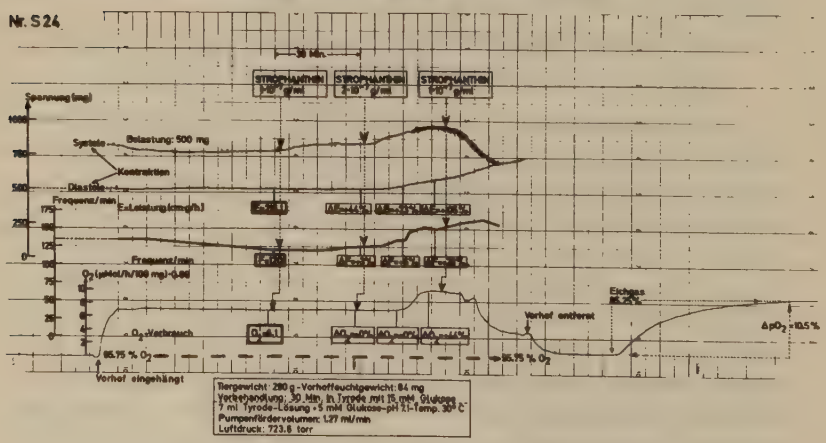


Abb. 17

Wirkung von STROPHANTHIN am isolierten Meerschweinchenherzvorhof
in Tyrodelösung mit 5 mM Glukose

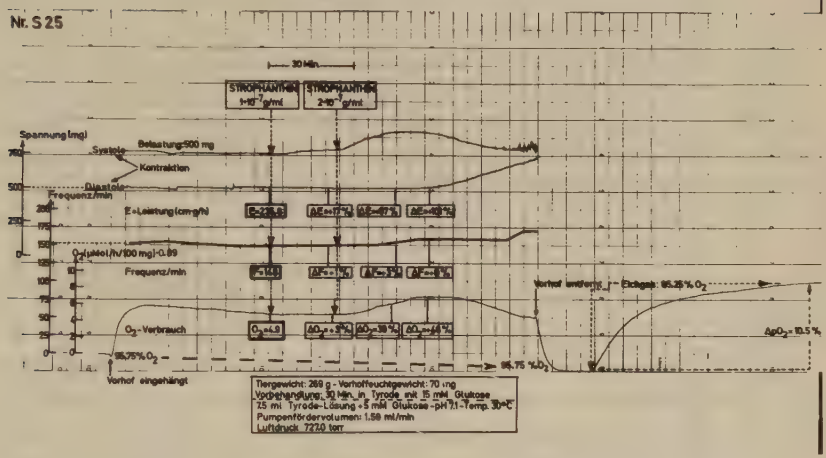


Abb. 18

Wirkung von STROPHANTHIN am isolierten Meerschweinchenherzvorhof
in Tyrodelösung nach Zugabe von 15 mM Glukose

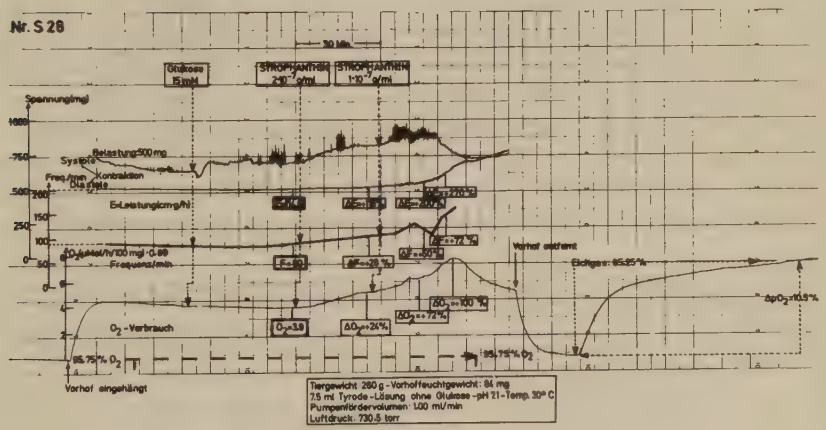


Abb. 19

TABELLE 5: DIE WIRKUNG VON STROPHANTHIN IN SUBSTRATFREIER NÄHRLÖSUNG

Vers. Nr.	Vorh. gew. mg	F = Frequenz/min vor Strophanthin	F = Frequenz/min nach Strophanthin	Δ F %	E = Leistung (cmg/h) vor Strophanthin	E = Leistung (cmg/h) nach Strophanthin	Δ E %	O_2= O_2-Verbrauch (µMol/h) pro Vorh. 100mg vor Strophanthin	pro Vorh. 100mg vor Strophanthin	pro Vorh. 100mg nach Strophanthin	pro Vorh. 100mg nach Strophanthin	Δ O_2 %	U = Nutzeffekt = $\frac{E\ cmg}{O_2(abs)\mu Mol}$ vor Strophanthin	U = Nutzeffekt = $\frac{E\ cmg}{O_2(abs)\mu Mol}$ nach Strophanthin	Δ U	Δ U%
S17	89	127	a) 128	+ 1	183,7	307,3	+ 67	3,6	4,1	3,6	4,1	± 0	51,0	84,9	+34,2	+67
			b) 156	+22		611,1	+233			5,6	6,3	+54		109,1	+58,4	+112
S18	74	70	a) 71	+ 1	131,8	406,9	+209	4,0	5,4	5,1	6,9	+28	32,9	79,6	+46,7	+143
			b) 111	+59		584,1	+343			7,7	10,4	+93		75,9	+43,0	+131
S19	103	131	a) 137	+ 4	314,5	474,5	+ 51	6,9	6,8	7,8	7,6	+12	45,8	60,3	+14,5	+ 31
			b) 143	+ 9		479,0	+ 52			9,0	8,7	+28		53,3	+ 7,5	+ 16
S20	110	100	a) 104	+ 4	80,3	109,4	+ 36	5,1	4,7	5,3	4,8	+ 2	15,7	20,6	+ 4,9	+ 32
			b) 109	+ 9		156,2	+ 95			6,8	6,2	+32		22,8	+ 7,1	+ 46
S21	75	135	a) 140	+ 4	108,4	612,4	+465	5,0	6,6	5,5	7,3	+11	21,8	111,8	+90,0	+414
			b) 144	+ 7		335,1	+209			6,4	8,6	+30		52,2	+30,0	+140
S22	81	110	a) 112	+ 2	144,7	192,3	+ 33	5,0	6,1	5,2	6,4	+ 5	29,1	36,8	+ 7,4	+ 27
			b) 164	+49		419,6	+190			7,8	9,6	+57		53,9	+24,8	+ 85
S26	75	84	a) 88	+ 5	29,1	143,8	+394	2,7	3,6	3,0	4,0	+11	10,8	48,3	+37,5	+347
			b) 164	+95		352,1	+1110			4,7	6,3	+75		74,6	+63,8	+591
S27	92	140	a) 138	- 2	65,9	140,2	+113	3,9	4,3	4,5	5,5	+30	16,8	30,9	+14,1	+ 84

a) auf dem Maximum der pos. inotropen Wirkung b) zum Zeitpunkt des höchsten O_2-Verbr. in der tox. Phase

In substratfreier Nährlösung wurde eine im Vergleich zur positiv inotropen Wirkung verzögernd einsetzende und geringere Steigerung des Sauerstoffverbrauchs, ein früherer Eintritt der Kontraktur bei nichttoxischer Strophanthin - konzentration und eine stärker ausgeprägte Kontraktur in der toxischen Phase beobachtet (Abb. 12 - 15). Es wurden Lei - stungssteigerungen bis zu 70 % ohne Steigerung des O_2-Ver - brauchs beobachtet. Die Neigung zu Frequenzsteigerung in der toxischen Phase der Strophanthinwirkung war geringer und wurde nur selten beobachtet. Jeder Frequenzanstieg erhöhte sofort den O_2-Verbrauch (Abb. 15).

2.) Die Wirkung von Strophanthin in glucosehaltiger Tyrode - nährlösung: (Abb. 12, 16 - 19, Tab. 6)

Nach Glucosezusatz war die Kontraktionsamplitude immer höher als in substratfreier Nährlösung. Die etwas geringere prozentuale Zunahme der Leistung nach Strophanthingabe ist erklärlich, wenn man annimmt, daß die maximale positiv ino - trope Wirkung von Strophanthin in glucosefreier und -haltiger Nährlösung nicht wesentlich verschieden ist. Bei einer Glucosekonzentration von 5 mM führte Strophanthin mit $1 - 2 \cdot 10^{-7}$ g/ml zu positiv inotroper Wirkung. Der O_2-Ver - brauch trat auch hier noch verzögert ein, solange keine Frequenzbeschleunigung vorhanden war. Es fiel auf, daß die Zunahme des O_2-Verbrauches auch bei geringer Frequenzzunahme wesentlich höher war und auch bei der toxischen Dosis größere Ausmaße erreichte, als in glucosefreier Nährlösung. Bei einer Glucosekonzentration von 15 mM (Abb. 19) kam es zum frühen Anstieg der Frequenz und des O_2-Verbrauchs. Die Kontraktur war dabei nicht so ausgeprägt.

3.) Die Wirkung von Strophanthin in hexanoathaltiger Tyrodenährlösung: (Abb. 20 - 22, Tab. 7)

Bei diesen Versuchen wurde grundsätzlich vor Hexanoatzu - satz 5 - 10 mM Glucose zugefügt, um eine beginnende Systo - lisierung als Folge der Hexanoatwirkung auszuschalten (siehe Abschnitt A/3). In den Versuchen S 29 und S 32 (Abb. 20, 21) sah man sehr deutlich die positiv inotrope

Wirkung von STROPHANTHIN am isolierten Meerschweinchenherzvorhof
in Tyrodelösung nach Zugabe von 5 mM Glukose und 1 mM Hexanoat

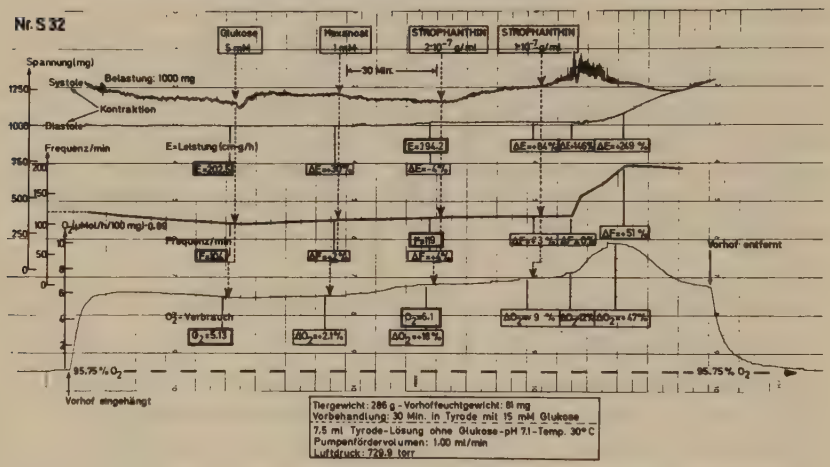


Abb. 20

Wirkung von STROPHANTHIN am isolierten Meerschweinchenherzvorhof
in Tyrodelösung nach Zugabe von 5 mM Glukose und 1 mM Hexanoat

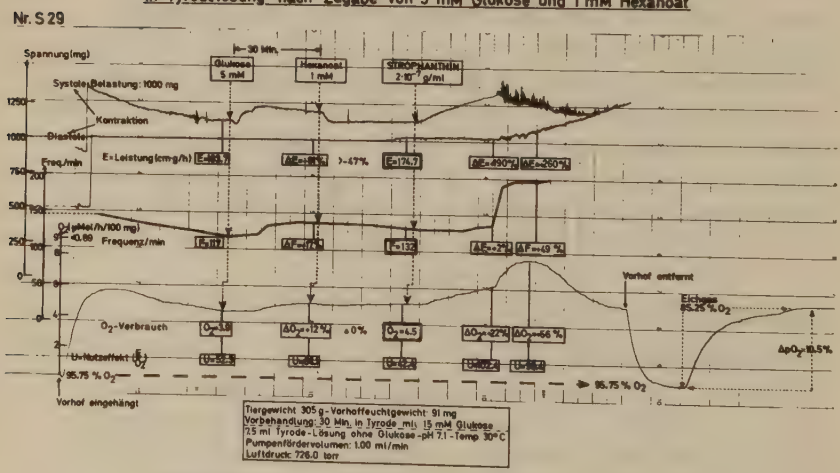


Abb. 21

Wirkung von STROPHANTHIN am isolierten Meerschweinchenherzvorhof in Tyrodelösung mit Glukose vor und nach Zusatz von Hexanoat

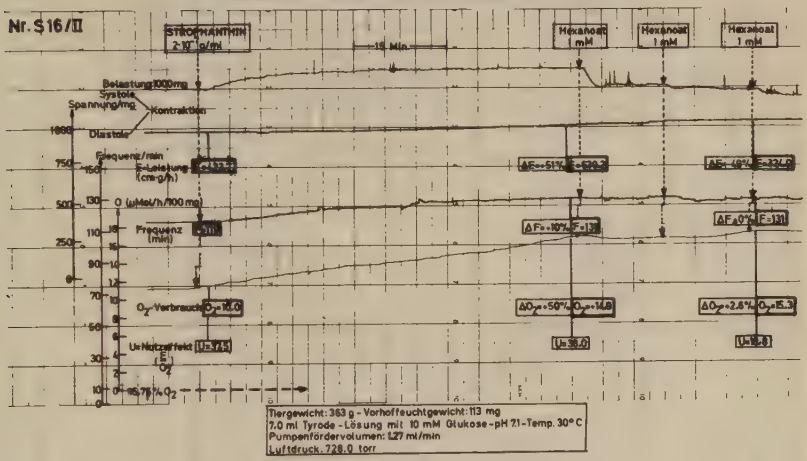


Abb. 22

Vers. Nr.	Vorh. Gew. mg	F = Frequenz/min vor Strophanthin	nach Strophanthin	Δ F %	E = Leistung (cmg/h) vor Strophanthin	nach Strophanthin	Δ E %	O_2 = O_2-Verbrauch (µMol/h) pro Vorh. vor Strophanthin	pro 100 mg vor Strophanthin	pro Vorh. nach Strophanthin	pro 100 mg nach Strophanthin	ΔO_2 %	U = Nutzeffekt = $\frac{E}{O_2}$ = $\frac{cmg}{\mu Mol\ O_2}$ vor Strophanthin	nach Strophanthin	(abs) Δ U	Δ U %
23 5mM)	99	110	a) 113	+ 3	115,7	267,8	+128	5,0	5,1	5,2	5,3	+ 4	23,4	52,0	28,6	+ 122
			b) 160	+45		301,6	+160			7,3	7,4	+47		41,5	9,1	+ 77
24 5mM)	84	120	a) 124	+ 3	216,1	355,8	+ 65	5,1	6,1	5,1	6,1	± 0	42,2	69,5	27,3	+ 65
			b) 152	+28		441,6	+105			7,4	8,8	+44		59,4	17,2	+ 41
25 5mM)	70	148	a) 153	+ 3	235,8	465,6	+ 97	3,4	4,9	4,3	6,1	+39	68,7	109,3	40,6	+ 59
			b) 158	+ 6		472,9	+101			5,0	8,0	+48		94,4	25,7	+ 37
1 15mM)	169	120	a) 125	+ 4	214,4	497,1	+132	7,9	4,7	9,2	5,5	+17	27,0	53,9	26,9	+ 100
			b) 200	+66		569,1	+165			11,2	6,6	+40		50,9	23,9	+ 88
28 15mM)	84	80	a) 103	+28	114,6	249,1	+116	2,9	3,5	3,6	4,3	+24	39,2	69,6	30,4	+ 77
			b) 138	+72		338,8	+270			5,7	6,8	+100		58,3	19,1	+ 49

TABELLE 6: DIE WIRKUNG VON STROPHANTHIN IN GLUCOSEHALTIGER NÄHRLÖSUNG

a) auf dem Maximum der pos. inotropen Wirkung b) zum Zeitpunkt des höchsten O_2-Verbr. in der tox. Phase

rs. r.	Vorh. gew. mg	F = Frequenz/min vor	nach Strophanthin	Δ F %	E = Leistung (cmg/h) vor	nach Strophanthin	Δ E %	O_2 = O_2-Verbrauch (µMol/h) pro Vorh.	pro 100mg vor Strophanthin	pro Vorh.	pro 100mg nach Strophanthin	Δ O_2 %	U=Nutzeffekt=$\frac{E\ (cmg))}{O_2(\ MolO_2)}$ vor	nach Strophanthin	Δ U	Δ U %
4 II	120	88	a) 90	+ 2	258,4	854,1	+231	6,5	5,4	9,8	8,2	+51	39,8	87,0	47,2	+118
			b)168	+91		682,5	+164			11,6	9,7	+78		58,9	19,1	+ 48
5 II	123	115	a)126	+10	138,3	404,5	+192	9,3	7,5	11,3	9,2	+22	14,9	35,9	21,0	+141
			b)133	+16		511,5	+270			12,5	10,1	+35		41,1	26,2	+176
9	91	132	a)135	+ 2	174,7	505,7	+190	4,1	4,5	4,9	5,4	+22	42,4	102,4	60,0	+141
			b)197	+49		629,3	+260			6,3	7,0	+56		99,4	57,0	+134
1	90	95	a)112	+18	203,3	390,9	+ 92	3,5	3,8	4,3	4,7	+24	58,9	91,5	32,6	+55
			b)117	+23		501,0	+146			5,5	6,1	+60		90,9	32,0	+54
2	81	119	a)122	+3	194,2	477,9	+146	4,9	6,1	5,5	6,8	+12	39,3	86,6	47,3	+121
			b)180	+51		679,3	+249			7,2	8,9	+47		94,7	55,4	+142

TABELLE 7: DIE WIRKUNG VON STROPHANTHIN IN GLUCOSE- UND HEXANOATHALTIGER NÄHRLÖSUNG

a) auf dem Maximum der pos. inotropen Wirkung b) zum Zeitpunkt des höchsten O_2-Verbr. in der tox. Phase

Wirkung nach Glucosezusatz mit folgendem Anstieg der Frequenz. Hexanoat senkte die Kontraktionsamplitude, wobei es im Versuch S 32 zu einem Anstieg des O_2-Verbrauches kam, im Versuch S 29 dagegen nicht. Der Nutzeffekt sank dabei in beiden Fällen deutlich ab. Entsprechend der niedrigen Ausgangslage der Kontraktionsamplitude erschien die positiv inotrope Wirkung als Leistungszuwachs sehr ausgeprägt, wobei in beiden Versuchen mit der positiv inotropen Wirkung des Strophanthins der Sauerstoffverbrauch anstieg. Ein verzögerter Anstieg des O_2-Verbrauchs wie in substratfreier Nährlösung, wurde nicht beobachtet. Wenn der Frequenzanstieg unter 5 % lag, entsprach ein Leistungszuwachs von 100 % etwa 10 - 15 % O_2-Mehrverbrauch. Mit einem sehr ausgeprägten Frequenzanstieg in der toxischen Phase der Strophanthinwirkung stieg auch der O_2-Verbrauch rapide an, um trotz Beibehaltung der hohen Eigenfrequenz vor dem toxischen Stillstand wieder abzufallen. Der Sauerstoffverbrauch zur Zeit des systolischen Stillstandes war etwa so hoch wie beim Gesamtstoffwechsel vor Strophanthinzugabe, und damit ungefähr 50 % höher als der beim Ruhestoffwechsel nach 20 mM KCl-Stillstand. In einem Versuch (S 16/II, Abb. 22) wurde auf dem Maximum der therapeutischen positiv inotropen Wirkung von Strophanthin Hexanoat zugegeben. Der unter der Strophanthinwirkung um 50 % angestiegene O_2-Verbrauch stieg unter Hexanoat nach einer Latenzzeit von etwa 15 Minuten noch geringfügig an, während die Leistung unter Hexanoat abnahm. Die Frequenz blieb gleich. Damit wurde auch der gesteigerte Nutzeffekt unter Strophanthinwirkung durch Hexanoat wieder erniedrigt.

4.) Vergleich von Leistungssteigerung und Sauerstoffverbrauch nach Strophanthin unter verschiedenen Substraten: (Abb. 23)

Vergleicht man prozentuale Leistungssteigerung und prozentualer O_2-Mehrverbrauch zum Zeitpunkt der maximalen positiv inotropen Strophanthinwirkung in all den Versuchen, bei denen zu diesem Zeitpunkt noch keine Frequenzerhöhung über 5 % stattgefunden hat (Abb. 23), so fällt bei einer

Prozentuale Zunahme von Leistung und O_2-Verbrauch isolierter Meerschweinchenherzvorhöfe nach Strophanthin.

(Gemessen beim Maximum der positiv inotropen Wirkung, Frequenzunahme unter 5 %)

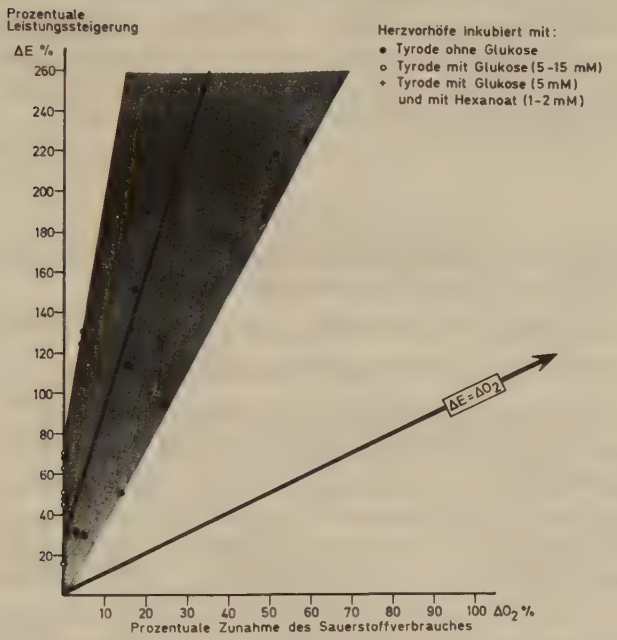


Abb. 23

deutlichen Streubreite auf, daß eine Zunahme der positiv inotropen Wirkung bis zu 70 % ohne Erhöhung des Sauer - stoffverbrauches einhergehen kann. Nie beobachtet wurde dies bei Herzvorhöfen, welche gleichzeitig mit Glucose und Hexanoat inkubiert waren. Im Mittel wurde bei 100 % Lei - stungssteigerung der O_2-Verbrauch um 10 % erhöht. Es ergibt sich eine klare Regressionslinie zwischen Leistungssteigerung Sauerstoffmehrverbrauch, die keinen quantitativen Unter - schied zwischen den Substraten erkennen läßt. Daß nur drei Versuche mit Hexanoat hier ausgewertet werden konnten, zeigt, daß der Frequenzanstieg in diesen Versuchen häufiger war, als in glucosearmer oder glucosefreier Nährlösung. Jeder Frequenzanstieg führte durch übermäßigen O_2-Mehr - verbrauch zur negativen Beeinflussung des vorher schon er - höhten Nutzeffektes.

C.) Die Wirkung von Adrenalin auf Leistung und Sauerstoff - verbrauch in Abhängigkeit vom Substrat:

1.) Die Wirkung von Adrenalin in substratfreier Tyrode - nährlösung und nachfolgendem Zusatz von Glukose:

(Abb. 24, 25)

Setzte man Herzvorhöfen, die in substratfreier Tyrodenährlösung schlugen, nach Erreichen des O_2-Verbrauchs - gleichgewichtes Adrenalin zu, so kam es zur bekannten star - ken positiv ino- und chronotropen Wirkung, verbunden mit Anstieg des O_2-Verbrauches. Sauerstoffverbrauch und Frequenz stiegen proportional in einem annähernd linearen Verhältnis an (Abb. 24, 25). Die maximale Leistungssteigerung war pro - zentual wesentlich stärker als der O_2-Mehrverbrauch. Der Nutzeffekt stieg daher an, allerdings schwächer als bei aus - schließlicher Steigerung der positiv inotropen Wirkung unter Strophanthin ohne Frequenzsteigerung.

Als Zeichen des beginnenden Substratmangels von Seiten der Glycolyse kam es zur beginnenden Systolisierung. Dies war besonders deutlich bei der zweiten Zugabe von Adrenalin mit erhöhter Dosis (Abb. 24, 25). Glucosezugabe hemmte unter positiv inotroper Wirkung die Systolisierung und hob sie all - mählich auf. Die Adrenalinwirkung wurde bei Anwesenheit von

Die Wirkung von ADRENALIN am isolierten Meerschweinchenherzvorhof in Tyrodelösung ohne Glukose und nach Zusatz von 15 mM Glukose

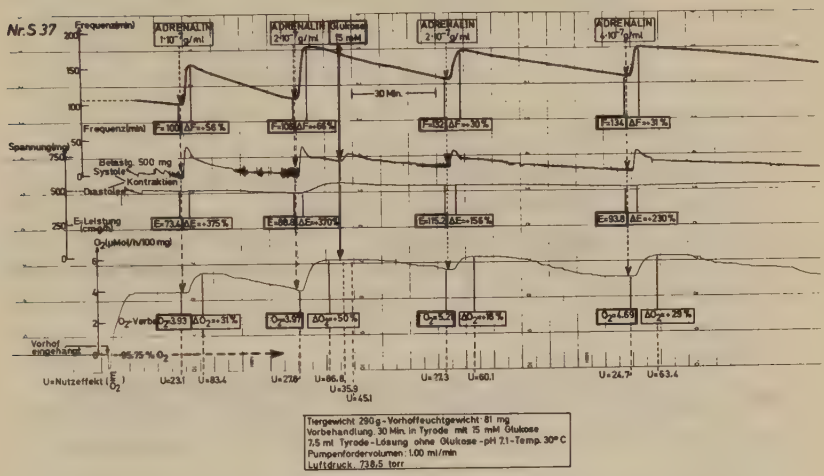


Abb. 24

Wirkung von ADRENALIN am isolierten Meerschweinchenherzvorhof in Tyrodelösung ohne Glukose und nach Zugabe von Glukose und von Hexanoat

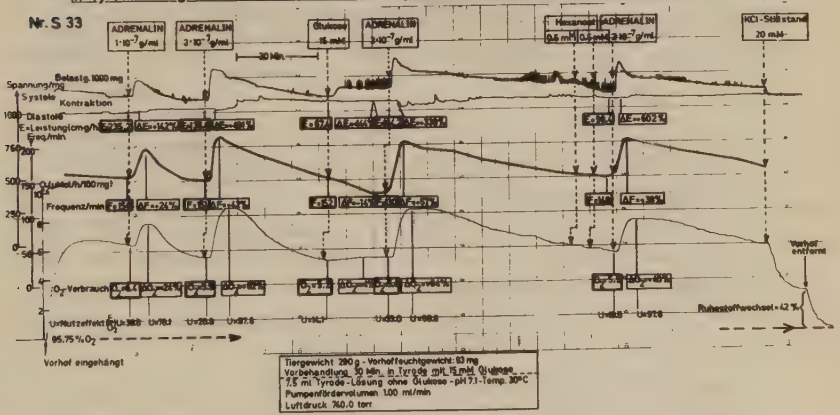


Abb. 25

Wirkung von ADRENALIN am isolierten Meerschweinchenherzvorhof
in Tyrodelösung mit 15 mM Glukose

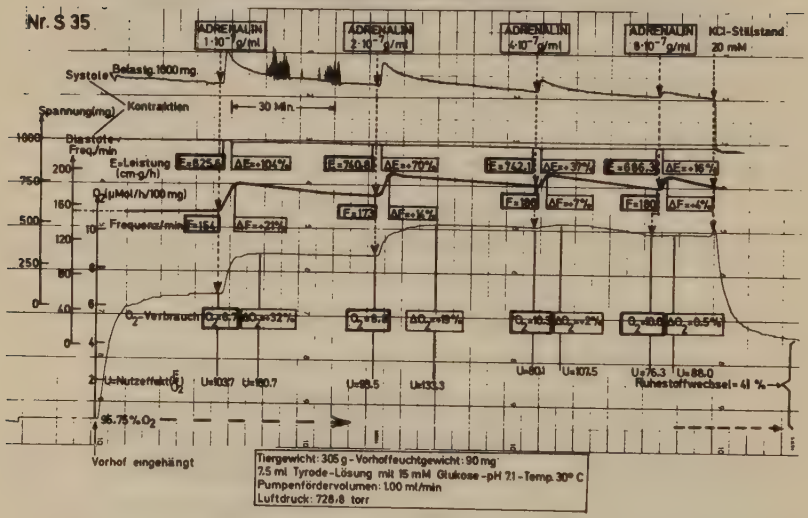


Abb. 26

Glucose deutlich verlängert (Abb. 24).

2.) Die Wirkung von Adrenalin in glucosehaltiger Tyrodenährlösung: (Abb. 24 - 26)

In glucosehaltiger Tyrodenährlösung dauerte die positiv inotrope und chronotrope Wirkung von Adrenalin länger an. Die Frequenz lag auch nach 40 Minuten noch über dem Ausgangswert. Erhöhte Dosen von Adrenalin beschleunigten die Frequenz bis zu einem Maximum, wobei die Kontraktionsamplitude nicht mehr im gleichen Maße erhöht wurde. Obgleich die Leistung damit absank, blieb entsprechend der hohen Frequenz der Sauerstoffverbrauch stark erhöht, der Nutzeffekt sank daher.

3.) Die Wirkung von Adrenalin in hexanoathaltiger Tyrodenährlösung: (Abb. 27, 28)

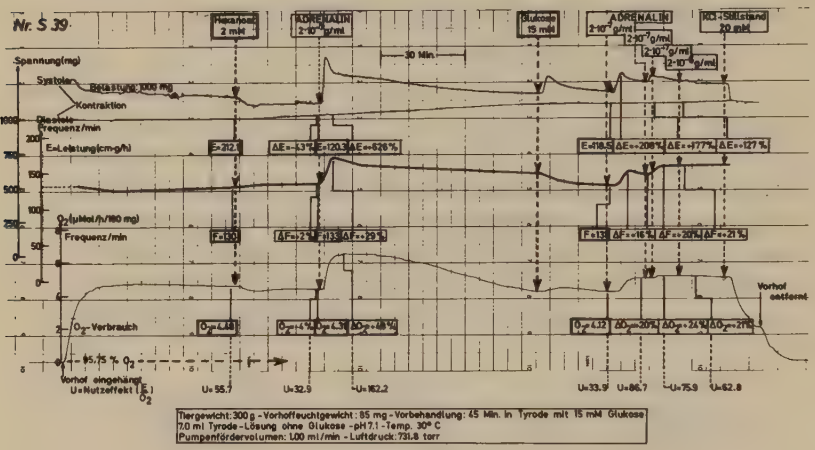
War Hexanoat einziges Substrat, so nahm - wie bereits beschrieben - die Kontraktionsamplitude allmählich ab und zwar in stärkerem Maße als der Sauerstoffverbrauch. Die positiv inotrope und chronotrope Wirkung von Adrenalin führte in gleicher Weise wie in substratfreiem Milieu zur Systolisierung. Auffallend war, daß die Frequenzsteigerung dagegen länger anhielt als in substratfreiem Milieu und der O_2-Verbrauch mit erlöschender Adrenalinwirkung stärker absank als die Frequenz.

Zusatz von Glukose (5 mM) verlangsamte sofort den Abfall des Sauerstoffverbrauches unter positiv inotroper Wirkung. Die Frequenz sank erst langsam zur Ausgangshöhe ab. Die Systolisierung wurde teilweise aufgehoben. Erneute Zugabe von Adrenalin zeigte bei geringerer Ansprechbarkeit hinsichtlich der positiv inotropen Wirkung einen parallel zur Frequenz ansteigenden O_2-Verbrauch.

4.) Vergleich von Leistungssteigerung und Sauerstoffverbrauch nach Adrenalin unter verschiedenen Substraten:

Die Adrenalinwirkung besteht im Unterschied zur (Abb. 29)
Strophanthinwirkung bei 1 g Belastung aus 2 Komponenten:

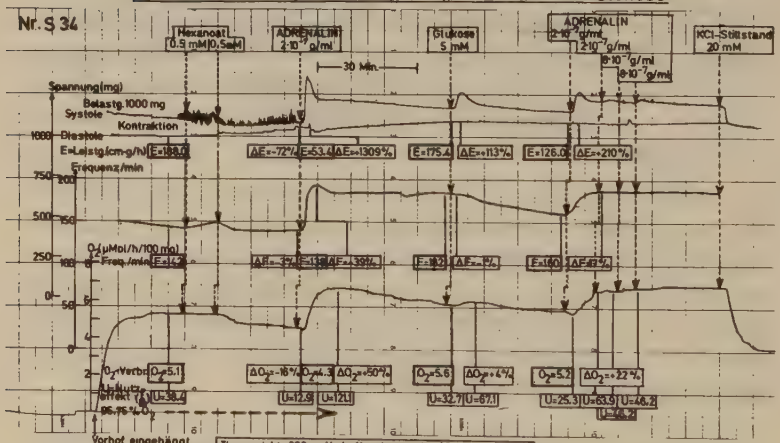
Die Wirkung von ADRENALIN am isolierten Meerschweinchenherzvorhof in Tyrodelösung ohne Glukose und nach Zusatz von 2 mM Hexanoat und von 15 mM Glukose



Tiergewicht: 300 g - Vorhoffeuchtgewicht: 85 mg - Vorbehandlung: 45 Min. in Tyrode mit 15 mM Glukose
7.0 ml Tyrode-Lösung ohne Glukose - pH 7.1 - Temp. 30° C
Pumpenfördervolumen: 1.00 ml/min. - Luftdruck: 731.8 torr

Abb. 27

Wirkung von ADRENALIN am isolierten Meerschweinchenherzvorhof in Tyrodelösung ohne Glukose nach Zusatz von Hexanoat und nach Zusatz von Glukose



Tiergewicht: 300 g - Vorhoffeuchtgewicht: 96 mg
Vorbehandlung: 30 Min. in Tyrode mit 15 mM Glukose
7.5 ml Tyrode-Lösung ohne Glukose - pH 7.1 - Temp. 30° C
Pumpenfördervolumen: 1.00 ml/min
Luftdruck: 737.0 torr

Abb. 28

Prozentuale Änderung von Frequenz und O_2-Verbrauch isolierter Meerschweinchenherz-vorhöfe unter Adrenalineinwirkung

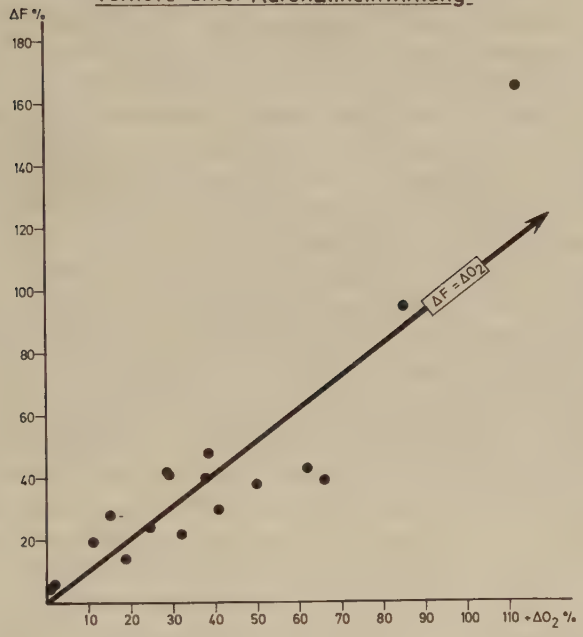


Abb. 29

Die positiv inotrope und die positiv chronotrope Wirkung, die sich zusammen kombiniert auf den Sauerstoffverbrauch auswirken. Sowohl in substratfreier, wie auch substrat - haltiges Nährlösung ergibt sich dabei eine Korrelation zwi - schen prozentualer Frequenzsteigerung und prozentualer Steigerung des O_2-Verbrauches (Abb. 29). Die Regressions - gerade verläuft dabei annähernd im Verhältnis 1 : 1 und zeigt keine Unterschiede. Dagegen zeigte sich ganz ähnlich wie bei der Strophanthinwirkung in glucosefreiem Milieu und bei alleiniger Anwesenheit von Hexanoat, daß die Kontrak - tionskraft herabgesetzt wurde und eine zunehmende Systolisie - rung bei mehrmaliger Adrenalingabe eintrat. Die Einschleu - sung der Glucose in die Muskelzelle erscheint daher für eine optimale Kontraktionskraft und eine Erhaltung der diastolischen Tonuslage notwendig zu sein. Weiter erschien auffällig, daß die Adrenalinwirkung in glucosehaltigem Milieu wesentlich länger anhielt, als in substratfreiem Milieu. Bei Anwesenheit von Hexanoat blieb der Frequenzanstieg nach Adrenalin länger erhöht, während der Sauerstoffverbrauch bereits wieder stark absank.

IV.) Diskussion :

Nachdem in der vorangehenden Dissertationsarbeit von GEISSLER (1967) die Grundlagen der Methodik zur Sauerstoff - verbrauchsmessung des isolierten Meerschweinchenherzvorhofs im rezirkulierenden System ausgearbeitet worden waren, wurde nach weiteren Verbesserungen und Ausschalten von Fehlerquellen die Beeinflussung des Sauerstoffverbrauches in Abhängigkeit vom Substrat in der Nährlösung untersucht. Insbesondere in - teressierte, ob der Nutzeffekt nach Leistungssteigerung durch Strophanthin und Adrenalin von der Art des Substrates abhängt und wieweit Steigerung der Kontraktionskraft und Sauerstoff - verbrauch zeitlich divergieren.

Wie die Versuche in substratfreier Nährlösung zeigen, ist der Sauerstoffverbrauch bei Verbrennung endogener Substrate

über lange Zeit gleich, obwohl die Kontraktionsfähigkeit langsam und stetig abnimmt. Nur wenn die Frequenz in stärkerem Maße abnimmt, stellt sich auch der O_2-Verbrauch auf ein niederes Niveau ein. Es ist daher verständlich, daß der Nutzeffekt als Arbeit (cmg) pro µMol O_2 in substratfreier Nährlösung niedriger ist, als bei Glucoseanwesenheit (Tab. 2). Die positiv inotrope Wirkung nach Glucosezusatz, die, solange die Frequenz gleichbleibt, ohne O_2-Mehrverbrauch einhergeht, zeigt, daß die Einschleusung der Glucose in die Zelle irgendwie mit dem Kontraktionszyklus in Verbindung stehen muß. Da für Glucose ein aktiver Carriermechanismus angenommen werden muß (WILBRANDT und ROSENBERG, 1961; MORGAN et al., 1960; MORGAN et al., 1963; PARK et al., 1956), erscheint es durchaus möglich, daß hier gleichzeitig über eine Verknüpfung mit dem Ionentransport (K^+ und Ca^{++}) eine positiv inotrope Wirkung ohne Steigerung des O_2-Verbrauches einhergehen kann. Diese würde einer vermehrten Kopplung zwischen Sauerstoffverbrauch und energiereicher Phosphatbildung gleichkommen. Als zweite Wirkung des Glucoseeintritts in die Zelle wird eine Beeinflussung der Frequenz beobachtet. Inwieweit diese direkt oder indirekt auf das Reizbildungszentrum erfolgt, kann zunächst nicht gesagt werden. Auffallend ist, daß der Frequenzabfall meist gestoppt wird, die Frequenz aber nicht in allen Fällen wieder ansteigt. Möglicherweise werden in substratfreier Nährlösung die Katecholaminspeicher rascher entleert.

Zusatz einer kurzkettigen Fettsäure (Na-Hexanoat) senkt in jedem Fall die Kontraktionskraft. Ohne gleichzeitige Anwesenheit von Glucose wird meist eine geringe Abnahme des O_2-Verbrauches beobachtet; bei Glucoseanwesenheit ist der Sauerstoffverbrauch gleichbleibend oder manchmal gesteigert. Der Nutzeffekt wird in jedem Fall gesenkt. Dies erscheint bedeutungsvoll, da bekanntlich das Herz seine Verbrennungsenergie zum größten Teil durch Fettsäuren bezieht. Die negativ inotrope Wirkung könnte einmal auf einer Oberflächenwirkung beruhen: Die Oberflächenspannung von Wasser wird durch Fettsäuren mit zunehmender Zahl der C-Atome erniedrigt; die negativ inotrope Wirkung ist bei Octanoat noch wesentlich stärker ausgeprägt. Eine andere Möglichkeit ist darin zu suchen, daß - wie frühere Untersuchungen gezeigt haben (PETER, 1967; GLOMME, 1968;

SIESS, 1968) - der Glucosestoffwechsel von Hexanoat zu über 50 % zurückgedrängt wird und Hexanoat bevorzugt verbrannt wird. Es wäre dann erklärlich, daß ähnlich wie bei Fehlen von Glucose in der Außenlösung eine verminderte Aufnahme von Glucose als Folge der kompetitiven Hemmung des Glucosestoffwechsels am Coenzym A den gleichen Effekt erzielt. Dies würde auch erklären, daß bei Leistungssteigerung in hexanoathaltiger Nährlösung eine kontraktile Insuffizienz in ähnlicher Weise beobachtet wird wie in substratfreier Nährlösung. Auch hier kommt es nach Adrenalin in beiden Fällen zur Kontraktur.

Die Versuche zeigen, daß die früher beobachtete Kinetik in erster Linie auf einer Verschiebung der Verbrennungsanteile von den intrazellulären Speichern zu den exogenen Substraten beruht, wobei die Fettsäure (Na-Hexanoat) im Unterschied zu Glucose wesentlich leichter in die Zelle eindringt und dort unter kompetitiver Hemmung des Glucosestoffwechsels bevorzugt verbrannt wird. Was aus den Versuchen über die Decarboxylierungsgeschwindigkeit nicht sicher gesagt werden konnte, ob der dort bereits beobachtete niedere Nutzeffekt in hexanoathaltiger Nährlösung auf einer Steigerung des Gesamtstoffwechsels beruht oder in erster Linie auf einer verringerten Leistung bei gleichem O_2-Verbrauch, kann nun dahingehend beantwortet werden, daß der niedere Nutzeffekt in erster Linie auf die zweite Möglichkeit zurückzuführen ist. Auffallend sind aber doch öfter beobachtete Stoffwechselsteigerungen nach Zusatz von Hexanoat, die manchmal erst nach einer längeren Latenzzeit auftreten. Da am stillgestellten Herzen durch Hexanoat keine Änderung der Sauerstoffverbrauches festgestellt werden konnte, ist der Einfluß auf die Kontraktionsleistung ausschlaggebend.

Es liegen Versuche am isolierten Rattenherzen vor (CHALLONER und STEINBERG, 1964), wo mit Palmitinsäure (3,5 mM) ein höherer Sauerstoffverbrauch und eine größere Substrataufnahme gefunden wurden, als mit 10 mM Glucose. In neueren Untersuchungen von WILLEBRANDS und VAN DER VEEN (1967) wurde am gleichen Präparat mit 1 mM freien Fettsäuren (C_{16}, C_{18}, gebunden an 1,5 % entfettetes Albumin) ein etwas höherer O_2-Verbrauch gefunden, als in glucosehaltiger Nährlösung. Die Differenz ist jedoch nicht signifikant. Noch höhere Werte wurden

bei Lactat und Pyruvat gefunden. Die Schwierigkeit der Deutung dieser Befunde liegt in der abnehmenden Kontraktionskraft, dem wechselnden Coronarfluß, der anderen Tierart und vor allem in der Verschiedenheit der Kontraktionskraft bei verschiedenen Substraten. Als weiterer Faktor ist die Kinetik der Aufnahme für die verschiedenen Substrate sicher nicht einheitlich und kann nur bei der gleichen Michaeliskonstanten verglichen werden.

Vergleicht man den Sauerstoffverbrauch am spontanschlagenden Herzvorhof mit Befunden über den Substratumsatz, die mit vergleichbarer Methodik gefunden wurden (MÜLLER, 1965; PETER, 1967; GLOMME, 1968), so ergeben sich für Glucose und Na-Hexanoat gut übereinstimmende Werte mit dem tatsächlich gemessenen Sauerstoffverbrauch: 0,66 µMol/h/100 mg Feuchtgewicht Glucoseumsatz (GLOMME, 1968) entsprechen theoretisch einem Sauerstoffverbrauch von 4 µMol/h/100 mg. Für Hexanoat liegen die errechneten Werte mit 0,8 µMol/h/100 mg Feuchtgewicht Umsatz bei 6,4 µMol/h O_2-Verbrauch. Die jetzt gemessenen O_2-Verbrauchswerte für Glucose und Hexanoat liegen zwischen 5 und 6 µMol O_2/h und 100 mg Feuchtgewicht. Die Umsatzwerte für Glucose am isolierten Meerschweinchenherzvorhof stimmen gut mit den Werten von DAVIS und QUASTEL (1964) überein, die mit ^{14}C-Glucose bei 37° C einen Umsatz von 1 µMol/h/100 mg Feuchtgewicht bei 5 mM Glucosekonzentration in der Außenlösung fanden. Sauerstoffverbrauchsbestimmungen am Meerschweinchenherzvorhof mit geschlossener Versuchsanordnung werden von V. LECHNER in Chicago durchgeführt. Die Werte liegen mit 5 - 8 µMol O_2/h/100 mg Feuchtgewicht im Bereich unserer Meßergebnisse (persönliche Mitteilung).
Am isolierten, perfundierten Rattenherzen bei 37° C ist der Sauerstoffverbrauch höher. Nach den Untersuchungen von NEELY, LIEBERMEISTER, BATTERSBY und MORGAN (1967) liegt der O_2-Verbrauch je nach Frequenz und Perfusionsdruck umgerechnet bei vergleichbaren Werten zwischen 16 (Frequenz 187) und 50 (Frequenz 231) µMol O_2 pro Stunde und 100 mg Feuchtgewicht. In ähnlicher Größenanordnung (30 µMol) bei Glucose liegen die Werte von WILLEBRANDS und VAN DER VEEN (1967). Die Differenz zu unseren Befunden dürfte zum großen Teil auf der verschiedenen Methodik, der höheren Temperatur, verbunden mit der über doppelt so hohen Eigenfrequenz und der verschiedenen Tierart zurückzuführen sein. Durch Nichtbeachtung des Temperaturfaktors

und des Salzgehaltes im Bunsen'schen Absorptionskoeffizienten in der Berechnung des Sauerstoffverbrauches, sind die Werte von NEELY et al. außerdem zu hoch berechnet.

Der Ruheverbrauch des Herzvorhofes nach Kaliumstillstand beträgt je nach Kontraktionsamplitude und Frequenz 40 - 50 % des Gesamtumsatzes. Er entspricht genau den Werten, die früher bei der Umsatzgeschwindigkeit der Substrate gefunden wurden.

Die Leistungssteigerung durch Strophanthin entspricht in der Größenordnung den Meßwerten, die auch bei der Umsatzgeschwindigkeit der Substrate ermittelt wurden. Besonders auffallend ist hier, daß 100 % Leistungssteigerung bei den Substraten Glucose und Hexanoat im Mittel nur 10 - 20 % Sauerstoffmehrverbrauch entspricht, wobei nur die Fälle berücksichtigt worden sind, bei denen die Frequenz auf dem Maximum der positiv inotropen Wirkung sich nicht mehr als 5 % verändert hatte. Sowohl für Glucose, als auch für Hexanoat liegt die Umsatzsteigerung bei gleicher Leistungssteigerung mit 35 - 40 % deutlich höher. Dies könnte damit zusammenhängen, daß die Umlaufgeschwindigkeit der Nährlösung bei Bestimmung der Substratdecarboxylierung mit 7 ml/min gegenüber 1,0 - 1,5 ml/min bei den Sauerstoffverbrauchsbestimmungen wesentlich höher ist. Dadurch ist der Abfall der O_2-Spannung bei 1 ml Pumpenminutenvolumen etwa 10 %, der bei 7 ml/min nur 1 - 2 %. Die Sauerstoffversorgung ist dadurch etwas schlechter. Zweitens könnte die Differenz darauf beruhen, daß unter der positiv inotropen Strophanthinwirkung eine Verschiebung der Substratanteile an der Verbrennung stattfindet und relativ mehr Substrat aus der Außenlösung eintritt und verbrannt wird und der tatsächliche O_2-Verbrauch dadurch geringer ist. In jedem Fall zeigen die Befunde, daß der Nutzeffekt bei der positiv inotropen Wirkung von Strophanthin stark erhöht wird. Diese Befunde stimmen mit Untersuchungen von LEE und seinem Arbeitskreis (1960, 1961), sowie von KREBS und KLAUS (1966) im wesentlichen überein. Auch LEE sah Leistungssteigerungen vor allem im substratfrein Milieu ohne Steigerung des Sauerstoffverbrauchs. Ähnlich wie KREBS und KLAUS, aber im Gegensatz zu LEE, liegt aber auch in unseren Versuchen das Maximum des O_2-Verbrauchs zu Beginn der toxischen Phase. Trotz erhöhter Frequenz und Kontraktur sinkt der Sauerstoffverbrauch sogar wieder

ab. Doch ist beim toxischen Stillstand, solange noch, Fibril - lation sichtbar ist, der O_2-Verbrauch höher als der Ruhever - brauch. Kaliumzusatz senkt den erhöhten Sauerstoffverbrauch auf den normalen Ruheumsatz.

Die Bedeutung des Substrates für die Strophanthinwirkung liegt nach unseren Versuchen mehr in der Modifizierung der toxischen Wirkung. In substratfreiem Milieu nimmt der Herz - muskel seine Energie aus der Glycogenolyse und aus Spuren von Fettsäuren. Der O_2-Verbrauchsanstieg ist stark verzögert und die Neigung zu Frequenzbeschleunigung als toxische Wirkung gering. Der Nutzeffekt erscheint daher besonders deutlich erhöht. Der normalerweise lange ausreichende Glycogenvorrat wird aber wahrscheinlich schneller abgebaut, denn es kommt sehr frühzeitig durch Substratmangel von Seiten der Glycogenolyse zur Kontraktur. Diese ist kein toxischer Strophanthineffekt, da sie durch Zusatz von Glucose unter zusätzlich positiv inotroper Wirkung aufge - hoben werden kann (Abb. 12). Glucosezusatz und noch mehr Glucose und Hexanoat führen frühzeitig zur Frequenzbeschleunigung und damit verbunden zum O_2-Mehrverbrauch. Hexanoat senkt den Nutz - effekt der Strophanthinwirkung durch Erniedrigung der positiv inotropen Wirkung ohne daß der Sauerstoffverbrauch entsprechend abfällt.

Die Bedeutung der Adrenalinwirkung für den Substratumsatz wurde bereits in früheren Arbeiten dargelegt (MÜLLER, 1965; PETER, 1967; GEISSLER, 1967; GLOMME, 1968; SIESS, 1968/1, 2, 3). Die prozentualen Steigerungen des Substratumsatzes und der Frequenz verlaufen im Verhältnis 120 : 100. Die O_2-Verbrauchs - steigerung nimmt in unseren Versuchen fast im gleichen linearen Verhältnis (100 : 100) zu. Die Gründe für die etwas höheren Substratumsatzsteigerungen sind schon bei der Wirkung von Strophanthin besprochen worden. Eine lineare Beziehung zwischen O_2-Verbrauch und Herzfrequenz ist von verschiedenen Untersuchern gefunden (VAN DER VEEN und WILLEBRANDS, 1967). Die Leistung pro Schlag variiert die Stärke des O_2-Verbrauches in geringerem Umfange. Dies zeigten bereits frühere Versuche über die Umsatz - rate. Auch hier liegt die Bedeutung des Substrates weniger in der Umsatzsteigerung. Diese weist in substratfreier und substrat - haltiger Nährlösung keine signifikanten Unterschiede auf. Da - gegen ist der Verlauf der Adrenalinwirkung verschieden:

In substratfreier Nährlösung klingt die Frequenzsteigerung und die positiv inotrope Wirkung rascher ab, als bei Glucosean - wesenheit. Es besteht dabei noch ein Unterschied, ob 15 mM Glucose vor Adrenalin gegeben wurde, oder erst in der abklin - genden Phase der Adrenalinwirkung. Im ersten Fall wird eine sehr lange anhaltende positiv inotrope und chronotrope Wirkung beo - bachtet, wobei wiederholte Gaben von Adrenalin den O_2-Verbrauch und die Frequenz bis zu einem Maximum steigern und der Sauer - stoffverbrauch trotz abnehmender Kontraktionsamplitude auf gleicher Höhe bleibt (Abb. 2). Wird Glucose erst nach mehrma - liger Zugabe von Adrenalin gegeben, so ist dieser Effekt nicht mehr so ausgeprägt.

Wichtig erscheint, daß die in substratfreier Nährlösung nach Adrenalin auftretende "Energiemangel-Kontraktur" sofort durch Glucose gestoppt werden kann. Dies zeigt, daß durch Adrenalin die sonst für Stunden ausreichenden Glycogenspeicher sehr schnell entleert werden. Daß Hexanoat diese Kontraktur nicht hemmen kann ist verständlich: Es kann auf Grund früherer Beobachtungen (PETER, 1967; GLOMME, 1968) nur so lange verbrannt werden, als eine ausreichende Glycolyse vorhanden ist. Auf der anderen Seite hemmt es diese. Die Diskrepanz zwischen begin - nender Kontraktur, länger anhaltender Steigerung der Frequenz bei absinkendem Sauerstoffverbrauch nach Hexanoatinkubation und Adrenalinzusatz könnte so gedeutet werden: Die Unterhaltung der Verbrennung von Hexanoat im Krebszyklus benötigt Phosphor- enol-pyruvat zur Oxalacetatbildung. Dadurch wird möglicherweise der normale Ablauf der Glycolysekette im unteren Teil gestört. Auf die Bedeutung der Glycolyse und der Einschleusung der Glucose in die Zelle für den Kontraktions- und Erschlaffungs - mechanismus des Herzens ist in diesen Befunden wiederholt hin - gewiesen worden. Glucosezusatz stoppt auch hier die beginnende Kontraktur. Der Nutzeffekt der Adrenalinwirkung ist bei Hexa - noat als Substrat ebenfalls erniedrigt.

Zusammenfassend kann damit aus den Befunden gesagt werden, daß die mit ^{14}C-Substraten gefundene Kinetik in erster Linie auf einer Verschiebung der Verbrennungsanteile von den intra - zellulären Speichern zu den exogenen Substraten beruht, da der Sauerstoffverbrauch am stillgestellten Herzvorhof durch Zusatz

von Glucose oder Na-Hexanoat nicht verändert wird. Am schlagenden Herzvorhof fördert Glucosezusatz zur Nährlösung den Nutzeffekt durch positiv inotrope Wirkung ohne Steigerung des Sauerstoffverbrauchs, während Zusatz der Fettsäure Hexanoat diesen senkt. Dies gilt auch für Leistungssteigerung nach Strophanthin und Adrenalin.

V.) Zusammenfassung:

1.) An isolierten, spontanschlagenden Meerschweinchenherzvorhöfen von 70 - 160 mg Feuchtgewicht wurde in 7,5 ml rezirkulierender Tyrodenährlösung der Sauerstoffverbrauch zusammen mit der aus Kontraktionsamplitude und Frequenz resultierenden Leistung unter definierter Vorspannung kontinuierlich registriert und berechnet.

2.) Es wurden die methodischen Fehlermöglichkeiten und ihre Vermeidung eingehend dargestellt.

3.) In substratfreier Tyrodelösung sank der Sauerstoffverbrauch mit dem Schwund der Glycogenreserve langsamer ab, als die Kontraktionsamplitude. Zugabe von Glucose erhöhte den Nutzeffekt durch positiv inotrope Wirkung ohne entsprechende Erhöhung des Sauerstoffverbrauches, während Zugabe von Capronsäure (Na-Hexanoat) durch negativ inotrope Wirkung ohne entsprechende Senkung des Sauerstoffverbrauchs den Nutzeffekt signifikant erniedrigte. War Hexanoat einziges Substrat, so kam es, verbunden mit negativ inotroper Wirkung, zur Kontraktur, welche durch Zusatz von Glucose verhindert werden konnte.

4.) Der Sauerstoffverbrauch stillgestellter Herzvorhöfe betrug etwa 40 - 50 % des Gesamtverbrauchs spontenschlagender Herzvorhöfe. Die Höhe des Gesamtsauerstoffverbrauchs wurde in erster Linie durch die Grundfrequenz und erst in zweiter Linie durch die Kontraktionsamplitude beeinflußt. Dies zeigte sich besonders deutlich bei Leistungssteigerung durch Strophanthin und Adrenalin.

5.) Strophanthin zeigte in substratfreier Nährlösung im Vergleich zur positiv inotropen Wirkung eine verzögernd einsetzende und geringere Steigerung des Sauerstoffverbrauches, eine geringere Neigung zur Frequenzbeschleunigung in der toxischen Phase und eine stärker ausgeprägte Kontraktur als nach Inkubation mit Glucose und zusätzlichem Na-Hexanoat. Leistungssteigerung bis zu 70 % ohne Steigerung des Sauerstoffverbrauchs wurden beobachtet.

6.) 100 % Leistungssteigerung durch Strophanthin in substratfreier und substrathaltiger Nährlösung entsprachen 10 - 20 % Zunahme des Sauerstoffverbrauchs bei einer Frequenzzunahme von höchstens 5 %. Der Nutzeffekt stieg im Mittel um 150 % an.

7.) Frequenzanstieg unter Strophanthin wurde als erstes Zeichen einer toxischen Phase beobachtet und führte in jedem Fall zu frequenzabhängiger starker Erhöhung des Sauerstoffverbrauches. Zum Zeitpunkt des systolischen, toxischen Stillstandes sank der Sauerstoffverbrauch ab, blieb aber gegenüber dem Ruheverbrauch erhöht.

8.) Leistungssteigerung durch Adrenalin führte in substratfreier Nährlösung ebenso bei Inkubation in Hexanoat ohne Glucosezusatz zu frequenzabhängigem Sauerstoffmehrverbrauch unter zunehmender Systolisierung. Zusatz von Glucose verhinderte in beiden Fällen die Kontraktur und verlängerte die Adrenalinwirkung. Sowohl in substratfreier als auch in substrathaltiger Nährlösung stieg der Sauerstoffverbrauch mit der Frequenz prozentual im Verhältnis 1: 1 an.

9.) Die Befunde wurden mit den durch die Bestimmung der Decarboxylierungsgeschwindigkeit gemessenen Substratumsätzen verglichen und in ihrer Bedeutung für den Herzstoffwechsel diskutiert.

VI.) Literaturverzeichnis:

Bing, R. I. — Cardiac Metabolism. Phys. Rev. 45, S. 171 (1965)

Challoner D. / Steinberg, D. — Effect of free fatty acid concentration on Q O_2 of the perfused rat heart. Clin. Res. 12, S. 177 (1964)

Effect of free fatty acid on the oxygen consumption of perfused rat heart. Am. J. Physiol. 210, S. 280 (1966)

Davis, E. J. / Quastel, J. H. — The effects of short-chain fatty acids and starvation on the metabolism of glucose and lactate by the perfused guinea pig heart. Canad. J. Biochem. 42, S. 1605 (1964)

Geissler, J. — Eine Methode zur kontinuierlichen Messung des Sauerstoffverbrauchs isolierter Meerschweinchenherzvorhöfe unter gleichzeitiger Bestimmung der Kontraktionsleistung. Inaug. Dissert. Marburg (1967)

Gleichmann, U. / Lübbers, D. W. — Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der Platinelektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut. Pflüg. A. ges. Phys. 271, S. 431 (1960)

Glomme, H. — Untersuchungen über die Regulationen der Energiebildung aus dem Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel im isolierten Meerschweinchenherzvorhof und ihre Beeinflussung durch Pharmaka. Inaug. Dissert. Marburg (1968)

Keul, J. / Doll, E. / Steim, H. / Reindell, H. — Über den Substratverbrauch des menschlichen Herzens während schwerer körperlicher Arbeit. Reprinted from Ergonomics, p. 73 Proceedings of 2nd J. E. A. Congress, Dortmund (1964)

Keul, J.
Doll, E.
Steim, H.
Homburger, H.
Kern, H.
Reindell, H.
1) Über den Stoffwechsel des menschlichen Herzens. Pflügers Arch. 282, S. 1 - 27 und 43 - 53 (1965)
2) Über den Stoffwechsel des Herzens bei Hoch - leistungssportlern. aus "Zeitschr. f. Kreislaufforschung 55, S. 190 (1966)

Kolthoff, J. M.
Lingane, J. J.
in "Polarographie", S. 12 New York and London: Interscience Publ. (1952)

Krebs, R.
Klaus, W.
Über die Beziehung zwischen O_2-Verbrauch und Kontraktionskraft isolierter Meerschweinchen - vorhöfe unter dem Einfluß von Digitoxigenin. Arch. Pharm. exp. Path. 255, S. 31 (1966)

Lee, K. S.
Yu, D. H.
Burgstein, R.
The effect of ouabain on the oxygen consumption, the high energy phosphates and the contractti - bility of the cat papillary muscle. J. Pharm. exp. Ther. 129, S. 115 (1961)

Lee, K. S.
Schwartz, A.
Burgstein, R.
An effect of cardiac glycosides on oxydative phosphorylation by heart mitochondria. J. Pharm. exp. Ther. 129, S. 123 (1961)

Lee, K. S.
The relationship of the oxygen consumption to the contraction of the cat papillary muscle. J. Physiol. (Lond.) 151, S. 186 (1960)

Morgan, H. E.
Henderson, M. J.
Regen, D. M.
Park, C. R.
Regulation of glucose uptake in Muscle. J. Biol. Chem. 236/2, S. 253 (1960)

Morgan, H. E.
Regen, D. H.
Park, C. R.
Identification of a mobile Carrier-mediated sugar transport system in muscle. J. Biol. Chem. 239/2, S. 369 (1963)

Müller, K.
Eine Untersuchungsmethode zur gleichzeitigen Bestimmung der Leistung und des Substratver - brauches isolierter Meerschweinchenherzvorhöfe unter pharmakologischen Einwirkungen. Inaug. Dissert. Marburg (1965)

Neely, J. R.
Liebermeister, H.
Battersby, E. J.
Morgan, H. E.
Effect of pressure development on oxygen consumption by isolated rat heart. Am. J. Physiol. 212, S. 804 (1967)

Park, C. R.
Post, R. W.
Kalmann, C. F.
Wright, J. H. jr.
Johnson, W. H.
Morgan, H. E.
The transport of glucose and other sugars across the cell membrane transports invohring insulin.
Ciba Colloq. Endocrinol. 9, S. 240 (1956)

Peter, U.
Leistung und Glucosedecarboxylierung isolierter Meerschweinchenherzvorhöfe nach Einwirkung von Pharmaka unter verschiedenen Stoffwechsel - bedingungen.
Inaug. Dissert. Marburg (1967)

Scholander, P. F.
Analyzer for accurate estimation of respiratory gases in one-half cubiccentimeter samples.
J. Biol. Chem. 167, S. 235 (1947)

Sendroy, J., jr.
Dillon, R. T.
Slyke, van D. D.
J. Biol. Chem. 105, S. 597 (1934)
zitiert nach :
Bartels, H. und Mitarbeitern in "Lungenfunktionsprüfungen", S. 406
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, (1959)

Siess, M.
1) Demonstration of a Method to investigate in - fluences of drugs on efficiency and consumption of substrates of energy metabolism in arrested and beating isolated heart muscle preparations.
Arch. Pharmak. exp. Path. 259, S. 217 (1968)

2) Effects on efficiency and consumption of ^{14}C-glucose and ^{14}C-hexanoate in arrested and beating atria of guinea pigs.
Arch. Pharmak. exp. Path. 259, S. 196 (1968)

3) Direct and indirect pharmacological effects on the decarboxylation rate of ^{14}C-glucose and ^{14}C-fatty acids in isolated atria of guinea pigs.
in
Waser, R. G. - Glasson, B. :
The use of radioactive isotopes in Pharmacology.
J. Wiley and Sons, Ltd. Chichester, England
im Druck (1968)

Tödt, F. in Elektrochemische Sauerstoffmessungen. -Konzentrationsmessungen oxydierender und reduzierender Stoffe durch galvanische Modellelemente.- S. 5 - 10 Verlag: Walter de Gryter und Co., Berlin (1958)

van der Veen,K.J. Willebrands, A. F. Effect of frequency and Ca^{++} concentration on oxygen consumption of the isolated rat heart. Amer. J. of Phys.212, S. 1536 (1967)

Wilbrandt, W. Rosenberg, T. The concept of Carrier transport and its corol - laries in Pharmacology. Pharm. Rev. 13, S. 109, (1961)

Willebrands,A.F. van der Veen,K.J. Influence of substrate on oxygen consumption of isolated perfused rat heart. Amer. J. of Phys. 212, S. 1529 (1967)

Herrn Prof. Dr. med. M. Siess danke ich für die Überlassung des Themas und für die großzügige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Lübbers und seinen Mitarbeitern bin ich zu großem Dank verpflichtet für die guten Ratschläge, die den experimentellen Teil dieser Arbeit betrafen.

Den Herren Feinmechanikermeistern Otto und Stieler, Feinmechanikerwerkstatt des Pharmakologischen Institutes Marburg, danke ich für die Hilfe und die Anfertigung von technischen Apparaturen.

Herrn Glasbläsermeister Jung, Glasbläserwerkstatt der Forschungseinheiten der medizinischen Fakultät der Universität Marburg, danke ich für die Anfertigung der Muskelkammer und Oxygenatorkammer.

Herrn Dipl. Ing. Dr. Müller, Zentrales Laboratorium für Elektronik der Universität Marburg, sowie Herrn Ing. Balduf, Elektronikwerkstatt der Forschungseinheiten der medizinischen Fakultät der Universität Marburg, danke ich für die Herstellung und Überwachung der elektronischen Geräte.

Fräulein Bamberger und Herrn Rau danke ich für die Hilfe während der Ausgestaltung der Arbeit.

Lebenslauf.

Am 18. Januar 1940 wurde ich, Egbert Schare, als Sohn des Bergmanns Erich Schare und seiner Ehefrau Theresia, geb. Niemann, in Heessen b. Hamm, Kr. Beckum/Westf., geboren.

Von 1946 - 1952 besuchte ich die Volksschule in Herne und Recklinghausen und anschließend das Gymnasium Canisianum in Lüdinghausen/Westf. und das Gymnasium Augustineanum in Goch/Niederrh. Nach Ablegung der Reifeprüfung am Hittorf-Gymnasium in Recklinghausen im Jahre 1961 begann ich im Sommersemester des gleichen Jahres mit dem Studium der Zahnheilkunde an der Philipps-Universität in Marburg, an der ich 1964 die zahnärztliche Vorprüfung und im Januar 1967 das Staatsexamen bestand.

Im April 1967 begann ich mit dem experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten in Marburg:

Amon, Bommer, Braun-Falco, Bücher, Cleve, Dimroth, Dölle, Gedigk, Hennis, Hensel, Hering, Heuser, Hohorst, Janke, Klingenberg, Korb, Kottmayer, Lang, Mahr, Mann, Marx, Mattes, Maurath, Niemeyer, Niessing, Pantke, Petry, Pfütz, Rodeck, Rosemann, Salfeld, Seidel, Schiff, Schmid, Schmidt, Siegert, Siess, Staib, Vogt, Walcher.